

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
(Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf)
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Zentrum für Notfallmedizin
(Leiter: Prof. Dr. med. Clemens Kill)

**Sauerstoffangebot und -aufnahme
unter Reanimation mit dem neuen Beatmungsmuster
Chest Compression Synchronized Ventilation
im porcinen Modell**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Tobias Sebastian Imhof
aus Frankenberg (Eder)

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 12. Dezember 2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer
Referent: Herr Prof. Dr. C. Kill
1. Korreferentin: Frau PD Dr. M. Parahuleva

Für meine Familie

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
Abso	Absolutwert
ACD-CPR	Active Compression-Decompression Cardiopulmonary Resuscitation
AED	automatischer externer Defibrillator
AF	Atemfrequenz
AHA	American Heart Association
ALS	Advanced Life Support
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
avDO₂	arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
avDO₂ Abso	Absolutwert der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz unter Reanimation
avDO₂ Diff	Differenzwert der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz unter Reanimation
Az.	Aktenzeichen
BLS	Basic Life Support
CaO₂	arterieller Sauerstoffgehalt
CaO₂ Abso	Absolutwert des arterielle Sauerstoffgehaltes unter Reanimation
CaO₂ Diff	Differenzwert des arterielle Sauerstoffgehaltes unter Reanimation
CCSV	Chest Compression Synchronized Ventilation
cm	Zentimeter
CO	cardiac output
Co.	Compagnie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPAP/PSV	Continuous Positive Airway Pressure / Pressure Support Ventilation
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CvO₂	venöser Sauerstoffgehalt
CvO₂ Abso	Absolutwert des venösen Sauerstoffgehaltes unter Reanimation
CvO₂ Diff	Differenzwert des venösen Sauerstoffgehaltes unter Reanimation
Diff	Differenzwert
dl	Deziliter
DO₂	Sauerstoffangebot
DO₂ Abso	Absolutwert des Sauerstoffangebotes unter Reanimation
DO₂ Diff	Differenzwert des Sauerstoffangebotes unter Reanimation

DO₂I	Sauerstoffangebotsindex
DO₂I_{Abso}	Absolutwert des Sauerstoffangebotsindex unter Reanimation
DO₂I_{Diff}	Differenzwert des Sauerstoffangebotsindex unter Reanimation
EKG / ECG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
et al.	et alii
etCO₂	expiratorische Kohlendioxidkonzentration
F	French
F_IO₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GP	Gesamtpopulation
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HDM	Herzdruckmassage
hPa	Hektopascal
Hrsg.	Herausgeber
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
HZV_{Abso}	Absolutwert des Herzzeitvolumens unter Reanimation
HZV_{Diff}	Differenzwert des Herzzeitvolumens unter Reanimation
i.v.	Intravenös
I:E	Inspirations-/Expirationsverhältnis
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation
IPR	Intrathoracic Pressure Regulation
ITD	Impedance Treshold Device
IU	Internationale Einheiten
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Kommanditgesellschaft
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m²	Quadratmeter
MAP	arterieller Mitteldruck
Max	Maximalwert
mbar	Millibar
mg	Milligramm
Min	Minimalwert
min	Minute

ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Nr.	Nummer
O₂ER	Sauerstoffextraktionsrate
O₂ER_{Abso}	Absolutwert der Sauerstoffextraktionsrate unter Reanimation
O₂ER_{Diff}	Differenzwert der Sauerstoffextraktionsrate unter Reanimation
P	Beatmungsdruck
p	Signifikanzwert
PaCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck, Wedge-Druck
PCV	Pressure-Controlled Ventilation
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH	potentia Hydrogenii
P_{insp}	Inspirationsdruck
P_{max}	maximaler Beatmungsdruck
PNR	Primary Non-Responder
PR	Primary Responder
PvO₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
Q_{0,25}	25 %-Perzentil
Q_{0,75}	75 %-Perzentil
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
s	Sekunde
SaO₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SvO₂	venöse Sauerstoffsättigung
t	Zeit
Tab.	Tabelle
Temp.	Temperatur
T_{insp}	Inspirationszeit
TP	total population
V	Volt
V.	Vena
VC	Volume-Controlled
VCV	Volume-Controlled Ventilation
VF	Kammerflimmern, ventricular fibrillation
VO₂	Sauerstoffaufnahme

VO₂ Abso	Absolutwert der Sauerstoffaufnahme unter Reanimation
VO₂ Diff	Differenzwert der Sauerstoffaufnahme unter Reanimation
VO₂I	Sauerstoffaufnahmeindex
VO₂I Abso	Absolutwert des Sauerstoffaufnahmeindex unter Reanimation
VO₂I Diff	Differenzwert des Sauerstoffaufnahmeindex unter Reanimation
VT	ventrikuläre Tachykardie
V_T	Atemzugvolumen, Tidalvolumen
Vv.	Venae

INHALT

1	<u>EINLEITUNG</u>	9
1.1	Hintergrund	9
1.2	Grundlagen der Reanimation	10
1.2.1	Herzpumpentheorie	11
1.2.2	Thoraxpumpentheorie	11
1.3	Die aktuellen Empfehlungen zur Reanimation	14
1.3.1	Basic Life Support (BLS)	15
1.3.2	Advanced Life Support (ALS)	17
1.4	Die maschinelle Beatmung bei Reanimation	22
1.4.1	Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV)	22
1.4.2	Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV)	24
1.5	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	24
1.5.1	Fragestellung für den primären Endpunkt	25
1.5.2	Fragestellungen für die sekundären Endpunkte	26
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	28
2.1	Wissenschaftliches Datenmaterial	28
2.1.1	Behördliche Genehmigung	28
2.1.2	Untersuchungsgut	28
2.1.3	Interventionen	29
2.1.4	Randomisierung	31
2.1.5	Untersuchungsablauf	31
2.1.6	ROSC-Nachbetreuung	38
2.2	Berechnung der Zielparameter	40
2.2.1	Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)	41
2.2.2	Sauerstoffangebot (DO_2)	41
2.2.3	Sauerstoffangebotsindex (DO_2I)	41
2.2.4	Venöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)	42
2.2.5	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2)	42
2.2.6	Sauerstoffaufnahme (VO_2)	42
2.2.7	Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I)	43
2.2.8	Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER)	43
2.3	Statistische Auswertung	43
2.3.1	Ausgangs-, Absolut- und Differenzwerte	44
2.3.2	Return of Spontaneous Circulation (ROSC)	45
2.3.3	Subpopulationen	45

3	<u>ERGEBNISSE</u>	46
3.1	Studienpopulation und Rahmenbedingungen	46
3.2	Return of Spontaneous Circulation (ROSC)	46
3.2.1	Subpopulationen	47
3.3	Auswertung	48
3.3.1	Gesamtpopulation	48
3.3.2	Primary Responder	52
3.3.3	Primary Non-Responder	56
3.4	Primary Responder vs. Primary Non-Responder	59
3.4.1	Unabhängig vom Beatmungsverfahren	59
3.4.2	Interventionsgruppe (CCSV)	64
3.4.3	Kontrollgruppe (IPPV)	68
4	<u>DISKUSSION</u>	73
4.1	Bewertung und Limitationen des zugrunde liegenden Forschungsprojektes	73
4.1.1	Konzeption und Rahmenbedingungen	73
4.1.2	Studienpopulation	74
4.1.3	Vorbereitung der Untersuchungen	75
4.1.4	Untersuchungsablauf	75
4.2	Bewertung der statistischen Auswertung	79
4.2.1	Definition und Berechnung von Ausgangs-, Absolut- und Differenzwerten	80
4.2.2	Statistische Analyse	81
4.3	Diskussion der eigenen Ergebnisse	82
4.3.1	Sauerstoffangebot (DO_2)	82
4.3.2	Sauerstoffangebotsindex (DO_2I)	84
4.3.3	Sauerstoffaufnahme (VO_2)	85
4.3.4	Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I)	88
4.3.5	Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)	89
4.3.6	Venöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)	91
4.3.7	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2)	92
4.3.8	Herzzeitvolumen (HZV)	95
4.3.9	Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER)	97
4.3.10	Return of Spontaneous Circulation (ROSC)	99
4.4	Schlussfolgerungen	101
4.5	Ausblick	102
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	104
6	<u>ABSTRACT</u>	106

7	<u>VERZEICHNISSE</u>	108
7.1	Literaturverzeichnis	108
7.2	Abbildungsverzeichnis	115
7.3	Tabellenverzeichnis	117
8	<u>ANHANG</u>	118
8.1	Tabellarischer Lebenslauf	118
8.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer	119
8.3	Danksagung	121

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Jedes Jahr erleiden in Deutschland ungefähr 100.000 Menschen einen Herzkreislaufstillstand [Gräsner et al., 2012], dessen frühzeitige Behandlung durch umstehende Laien oder professionelle Helfer entscheidend für das Überleben der Patienten ist [Perkins et al., 2012; Sasson et al., 2010]. Der Herzkreislaufstillstand stellt häufig eine akute Komplikation einer chronischen ischämischen Herzkrankheit, eines akuten Myokardinfarktes und einer Herzinsuffizienz dar. Diese drei Erkrankungen bilden gleichzeitig auch die drei führenden Diagnosen in der amtlichen Todesursachenstatistik [Statistisches Bundesamt, 2011] und unterstreichen die Tatsache, dass der überwiegende Anteil der dem Herzkreislaufstillstand zugrunde liegenden Ursachen auf Seiten der potentiell kardialen Genese zu suchen ist [Berdowski et al., 2010; Gräsner et al., 2012; Lim et al., 2011; Meyer et al., 2012].

Für den Rettungsdienst in Deutschland wird von einer jährlichen Inzidenz von Herzkreislaufstillständen und damit einhergehenden Reanimationseinsätzen von 50 bis 70 pro 100.000 Einwohner ausgegangen [Gräsner et al., 2012]. Die für Europa verfügbaren Zahlen sprechen ebenfalls von einer Inzidenz von präklinisch behandelten Herzkreislaufstillständen von ungefähr 55 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, was bezogen auf die europäischen Bevölkerung des Jahres 2004 einer rechnerischen Anzahl von 398.000 alleine durch den Rettungsdienst behandelten Herzkreislaufstillständen entspricht [Atwood et al., 2005]. Für die USA und Kanada geht man ebenfalls von einer Inzidenz von 50 bis 55 pro 100.000 Einwohner pro Jahr aus [Travers et al., 2010]. In einer Untersuchung von Berdowski und Kollegen aus dem Jahre 2010 wurde die weltweite Inzidenz von präklinisch behandelten Herzkreislaufstillständen – also solchen, wo eine Reanimation erfolgte – auf 62,3 pro 100.000 Personenjahre geschätzt. Dem überwiegenden Anteil (54,6 pro 100.000 Personenjahre) lag in seiner Entstehung auch hier eine kardiale Genese zugrunde [Berdowski et al., 2010].

In der Notfallmedizin stellt der außerklinische Herzkreislaufstillstand somit eine überaus relevante Behandlungsindikation dar und hiermit verbundene Einsätze überwiegen in ihrer Anzahl beispielsweise Einsätze zur Versorgung von polytraumatisierten Patienten nach Verkehrsunfällen deutlich [Gräsner et al., 2012].

Trotz zahlreicher Forschungsanstrengungen und einer fortlaufenden Aktualisierung der Empfehlungen zur Reanimation durch die federführenden Fachgesellschaften konnte die Rate derjenigen Patienten, die das Krankenhaus nach einem Herzkreislaufstillstand lebend verlassen, in der jüngeren Vergangenheit nicht signifikant verbessert werden. Sie liegt seit nunmehr 30 Jahren nahezu unverändert und je nach Untersuchung bei teilweise deutlich unter 10 % [Berdowski et al., 2010; Gräsner et al., 2011; Sasson et al., 2010].

1.2 Grundlagen der Reanimation

Unter dem Begriff der kardiopulmonalen Reanimation wird gemäß einer Definition der American Heart Association eine Abfolge lebensrettender Maßnahmen verstanden, deren Ziel eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit ist, einen Herzkreislaufstillstand zu überleben [Travers et al., 2010].

Hierbei kommt insbesondere der frühzeitigen, effektiven und mit möglichst wenigen Unterbrechungen durchgeführten Thoraxkompression eine entscheidende Bedeutung zu [Souchtchenko et al., 2013; Travers et al., 2010]. Der hierdurch aufgebaute Blutfluss macht das Myokard für eine nachfolgende Defibrillation empfänglich und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche im Sinne der Wiederkehr spontaner Herzaktivität Erfolg zeigt [Koster et al., 2010]. Darüber hinaus spielt auch die Sicherstellung einer künstlichen Beatmung der Patienten unter Reanimation [Kill et al., 2009] eine wichtige Rolle.

Die Thoraxkompression in Form der Herzdruckmassage am geschlossenen Brustkorb wurde im Jahre 1892 durch den Göttinger Chirurgen Friedrich Maas

erstmalig beschrieben [Maas, 1892] und erfuhr im Jahre 1960 durch die Veröffentlichungen der an der Johns Hopkins University in Baltimore ansässigen Arbeitsgruppe um den in Karlsruhe promovierten US-amerikanischen Elektroingenieur William Bennett Kouwenhoven allgemeine Akzeptanz [Kouwenhoven et al., 1960].

Dem durch die Thoraxkompression erzeugten Blutfluss unter Reanimation und seiner Entstehung liegen in der wissenschaftlichen Literatur zwei nebeneinander existierende Erklärungen zugrunde: die Herzpumpentheorie und die Thoraxpumpentheorie. Beide sollen nachfolgend erläutert werden.

1.2.1 Herzpumpentheorie

Der Herzpumpentheorie unterliegt der Vorstellung, dass durch das Herunterdrücken des Thorax und die damit einhergehende Verkleinerung des mediastinalen Längsdurchmessers eine Komprimierung des Herzens zwischen Sternum und Wirbelsäule erfolgt. In der Kompressionsphase werden so durch die aufgrund der Kompression entstehende Druckerhöhung in den Ventrikeln die Trikuspidal- und Mitralklappe geschlossen. Hierdurch wird ein Druckgradient in der Aorta und der Pulmonalarterie erzeugt, was zu einem Blutfluss in die Körperperipherie und die Lungenstrombahn führt. In der anschließenden Dekompressionsphase wird durch die passiven Rückstellkräfte des Brustkorbes und die damit einhergehende Drucksenkung in den Herzkammern ein gegenläufiger Druckgradient erzeugt, wodurch sich die Segelklappen öffnen und die Herzkammern mit Blut gefüllt werden.

Die Herzpumpentheorie wurde unter Nutzung der transösophagealen Echokardiographie in mehreren wissenschaftlichen Studien am Menschen untersucht, wodurch ihre Beteiligung an der Generierung des Blutflusses unter Reanimation nachgewiesen wurde [Hwang et al., 2001; Porter et al., 1992; Redberg et al., 1993].

1.2.2 Thoraxpumpentheorie

Hinter der Thoraxpumpentheorie steht die Vorstellung, dass sich bei Durchführung einer Thoraxkompression der Druck innerhalb des gesamten

Brustkorbs erhöht. Diese Druckerhöhung überträgt sich nicht nur auf das Herz als solches, sondern ebenfalls auf die im Thorax befindlichen großen Gefäße. Bei Erhöhung des intrathorakalen Drucks während der Kompressionsphase erfolgt somit neben einer Komprimierung aller vier Herzkammern auch die Komprimierung der Lunge und der thorakalen vaskulären Strukturen. Durch diese Komprimierung wird auf arterieller Seite ein Druckgradient erzeugt, über den ein Blutstrom in die Körperperipherie und die Lungenstrombahn geleitet wird. Durch den stabilen Wandaufbau der Arterien werden diese in der Kompressionsphase zwar komprimiert, ein Kollaps der Arterien im Sinne einer vollständigen Gefäßkomprimierung wird hierdurch jedoch verhindert. Anders verhält es sich im venösen Teil des Gefäßsystems: hier wird zum einen durch Venenklappen im Verlauf der Vv. jugularis und der Vv. subclaviae ein retrograder Blutfluss unterbunden, zum anderen verhindert ein Kollaps der Venen im Bereich der oberen Thoraxapertur eine Druckübertragung in das venöse System. Dieser Kollaps kommt aufgrund des im Vergleich zu den Arterien schwächeren Wandaufbaus der venösen Gefäße zustande. Während der Dekompressionsphase erfolgt sodann eine Verminderung des intrathorakalen Drucks, die den Schluss der Venenklappen und den Kollaps der Venen im Bereich der oberen Thoraxapertur aufhebt. Blut fließt nun über die venösen Gefäße in den Thorax ein, wo es für die nächste Kompression zur Verfügung steht. Das Herz als solches nimmt in diesem Modell nicht die Rolle einer Pumpe ein, sondern wird lediglich passiv durchflossen. Den eigentlichen Blutspeicher, der während der Kompression ausgepresst wird, stellt die Lunge dar [Weisfeldt et al., 1981].

Die ersten Überlegungen bezüglich des Vorliegens dieses Mechanismus zur Generierung des Blutflusses unter Reanimation wurden im Jahre 1976 durch den Kardiologen J. Michael Criley von der David Geffen School of Medicine in Los Angeles geäußert. Dieser hatte beobachtet, dass bei drei seiner Patienten während eines Kammerflimmerns unter Koronarangiographie das Bewusstsein durch bloßes Husten alle ein bis drei Sekunden für 24 bis 39 Sekunden vollständig erhalten blieb [Criley et al., 1976]. In späteren Studien konnte unter anderem im Hundemodell gezeigt werden, dass der Blutfluss in der Aorta und den Karotiden unter laufender Thoraxkompression durch Erhöhung des

intrathorakalen Drucks – beispielsweise durch ein vollständiges Aufblähen der Lungen während Reanimation – signifikant gesteigert werden kann [Rudikoff et al., 1980]. Analog ließ sich auch beim Menschen eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks sowie des Blutflusses unter Reanimation durch kompressionssimultane Ventilation mit hohen Beatmungsdrücken und einem daraus resultierendem Anstieg des intrathorakalen Drucks nachweisen [Chandra et al., 1980], wodurch eine Beteiligung der Thoraxpumpentheorie an der generellen Entstehung des Blutflusses unter Reanimation unterstrichen werden konnte.

Heute geht man davon aus, dass beide Mechanismen – die Herzpumpe wie auch die Thoraxpumpe – einen Beitrag zur Generierung eines Blutflusses unter Reanimation erbringen. Einige Autoren gehen sogar so weit, zusätzlich zu diesen beiden Theorien noch einen gesonderten Vorhofpumpenmechanismus zu vermuten [Ma et al., 1995], der in der gegenwärtigen Literatur allerdings keine allgemeine Akzeptanz zu finden scheint.

Generell gilt, dass der Anteil des jeweiligen Mechanismus entscheidend von der jeweiligen Thoraxgröße abhängt: so spielt bei kleinen Thoraxvolumina eher der Herzpumpenmechanismus die führende Rolle, wohingegen bei großen Thoraxvolumina der Beitrag des Thoraxpumpenmechanismus überwiegt [Babbs et al., 1982; Schleien et al., 1986]. Übertragen auf die Reanimationssituation unter simultaner asynchroner Beatmung bedeutet dies, dass der Blutfluss in den Ventilationspausen vorrangig auf dem Herzpumpenmechanismus beruht, wohingegen während der Beatmungshübe der Thoraxpumpenmechanismus entscheidend an Bedeutung gewinnt [Chalkias et al., 2015]. Letzterer bietet darüber hinaus die Möglichkeit, den Blutfluss unter Reanimation durch aktive Erhöhung des intrathorakalen Drucks positiv zu beeinflussen [Weisfeldt et al., 1981].

Die folgende Abbildung stellt die Herzpumpentheorie und die Thoraxpumpentheorie schematisch dar.

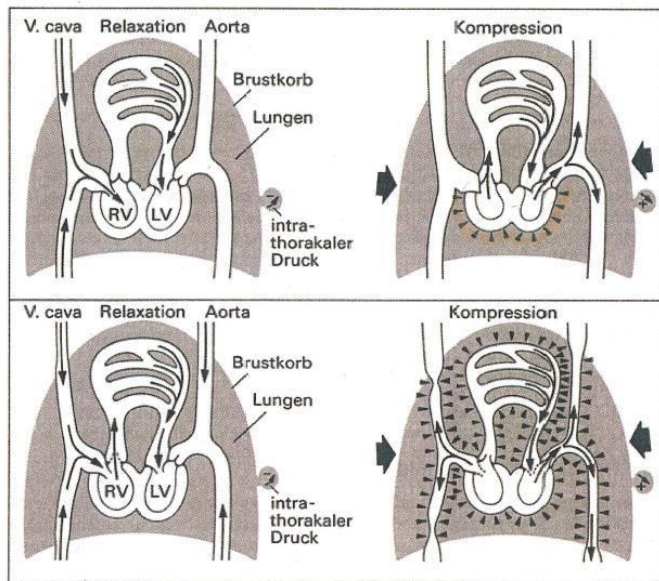


Abb. 1: Kardiopulmonale Reanimation; oben: Herzpumpentheorie, unten: Thoraxpumpentheorie [aus: Krismer AC et al.: *Kardiopulmonale Reanimation*. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg.): *Die Intensivmedizin*, 9. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004. © Springer-Verlag 2004. Mit Genehmigung von Springer Nature.].

1.3 Die aktuellen Empfehlungen zur Reanimation

Die Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation stellen eine auf wissenschaftlicher Evidenzbasis entwickelte Entscheidungshilfe für die Arbeit professioneller Helfer sowie medizinischer Laien bei der Behandlung des Herzkreislaufstillstandes dar. Für den europäischen Raum zeichnet sich seit dem Jahre 1992 das European Resuscitation Council (ERC) als europaweite wissenschaftliche Arbeitsgruppe zur kardiopulmonalen Reanimation für die Veröffentlichung und fortwährende Aktualisierung dieser Leitlinien verantwortlich. Innerhalb dieser Zeit haben die Leitlinien insgesamt fünf Aktualisierungen erfahren. Seit dem Jahre 2000 erfolgen diese Aktualisierungen in jeweils fünfjährigen Abständen auf Basis der „International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations“ des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Letzterem gehören als weltweitem Verbund neben dem ERC zurzeit sieben weitere Fachverbände auf sämtlichen Kontinenten an [Monsieurs et al., 2015].

Die aktuellen Empfehlungen aus dem Jahre 2015 zu den Basismaßnahmen (Basic Life Support, BLS) und den erweiterten Maßnahmen (Advanced Life

Support, ALS) der kardiopulmonalen Reanimation beim Erwachsenen sind nachfolgend zusammengefasst.

1.3.1 Basic Life Support (BLS)

Unter dem Begriff des Basic Life Support wird eine Zusammenfassung von Maßnahmen verstanden, welche die Basis dafür bilden, das Leben eines Patienten nach einem Herz-Kreislaufstillstand zu retten. Hierzu zählen neben dem bloßen Erkennen eines Herz-Kreislaufstillstandes und der Anforderung adäquater Hilfe insbesondere die rasche Durchführung der Herz-Lungen-Wiederbelebung, die Frühdefibrillation unter dem Einsatz eines automatischen externen Defibrillators (AED) sowie die Initiierung einer entsprechenden Postreanimationsbehandlung [Kleinman et al., 2015]. All diese Schritte werden zu einer Überlebenskette zusammengefasst [Perkins et al., 2015].

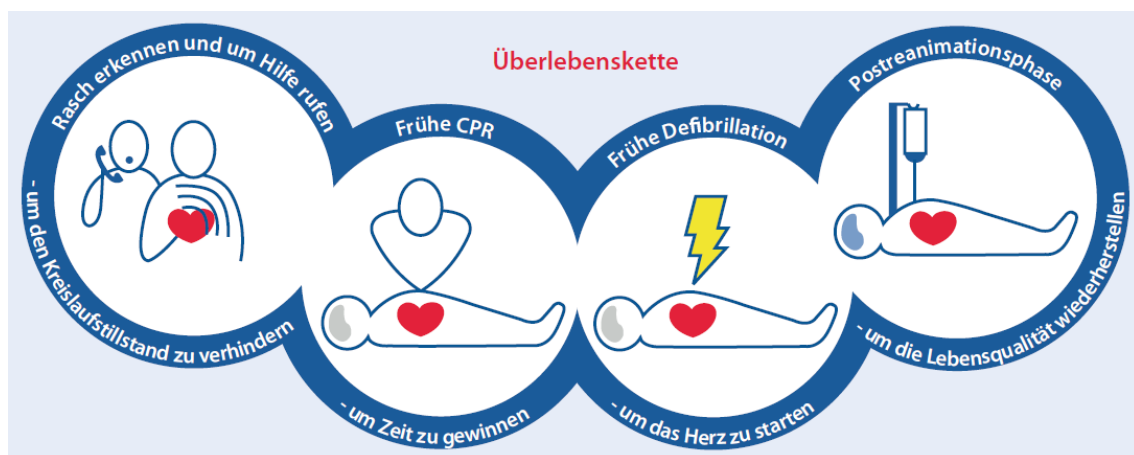


Abb. 2: Überlebenskette [aus: Perkins GD et al.: *Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Kapitel 2 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. Notfall Rettungsmed* 2015; 18: 748–769. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].

Um den Zeitraum bis zur Initiierung der Überlebenskette beim Herz-Kreislaufstillstand zu minimieren und Laienhelfern die Diagnose eines solchen zu vereinfachen, fordern die aktuellen Leitlinien den Beginn von Wiederbelebnungsmaßnahmen bei jedem bewusstlosen, nicht normal atmendem Patienten. Unmittelbar nach Absetzen des Notrufs soll mit entsprechenden Reanimationsmaßnahmen begonnen werden. Dem Leitstellendisponenten, welcher den Notruf entgegennimmt, obliegt es, den Laienhelfer bei der Diagnose eines Herz-Kreislaufstillstandes zu unterstützen und ihn bei der Durchführung der Reanimationsmaßnahmen anzuleiten. Diese umfassen

zunächst den Beginn einer zyklischen Thoraxkompression in der Mitte des Brustkorbes mit einer Frequenz von 100 bis 120 pro Minute und einer Tiefe von mindestens fünf und maximal sechs Zentimetern bei kompletter Entlastung während der Dekompressionsphasen. Nach 30 durchgeführten Kompressionen soll eine Atemspende in Form von zwei Mund-zu-Mund-Beatmungen erfolgen, woraufhin die Thoraxkompression in gleicher Form wieder aufgenommen wird. Eine Unterbrechung der Thoraxkompression zur Atemspende von mehr als zehn Sekunden soll hierbei vermieden werden. Es wird empfohlen, dieses Verhältnis von 30 Thoraxkompressionen zu zwei Beatmungen so lange durchzuführen, bis professionelle Hilfe eintrifft oder der Patient sich bewegt, normal atmet oder erwacht. Steht ein automatischer externer Defibrillator (AED) zur Verfügung, bei dessen Lokalisation der Leitstellendisponent ebenfalls unterstützend einwirken kann, sprechen sich die Leitlinien klar für dessen frühestmöglichen Einsatz aus [Kleinman et al., 2015; Perkins et al., 2015].

Leider erfährt nur ein geringer Anteil der Patienten mit einem durch Laien beobachteten Herzkreislaufstillstand eine kardiopulmonale Reanimation durch Umstehende [Brooks et al., 2010; Sasson et al., 2012; Sasson et al., 2013], obgleich diese die Prognose und das Outcome des Patienten entscheidend beeinflussen kann [Dowie et al., 2003; Komatsu et al., 2013; Panchal et al., 2013]. Da gerade die Atemspende und eine hiermit verbundene Angst vor einer möglichen Infektion – vor allem bei der Anwendung an fremden Personen – insbesondere von Seiten medizinischer Laien als Grund angeführt wird, überhaupt keine Herz-Lungen-Wiederbelebung durchzuführen [Brenner et al., 1997; Hew et al., 1997; Johnston et al., 2003; Sasson et al., 2013; Sirbaugh et al., 1999], räumen die Leitlinien die Möglichkeit ein, eine sogenannte „compression-only CPR“ durchzuführen, welche sich ausschließlich auf die Thoraxkompression beschränkt [Perkins et al., 2015]. Zwar steht fest, dass eine kardiopulmonale Reanimation mit Atemspende, wie sie nach wie vor die Methode der Wahl darstellt, einer bloßen durchgängigen Thoraxkompression überlegen ist [Kill et al., 2009]. Dennoch stellt letztere gerade für untrainierte Helfer eine probate Alternative dar [Kleinman et al., 2015].

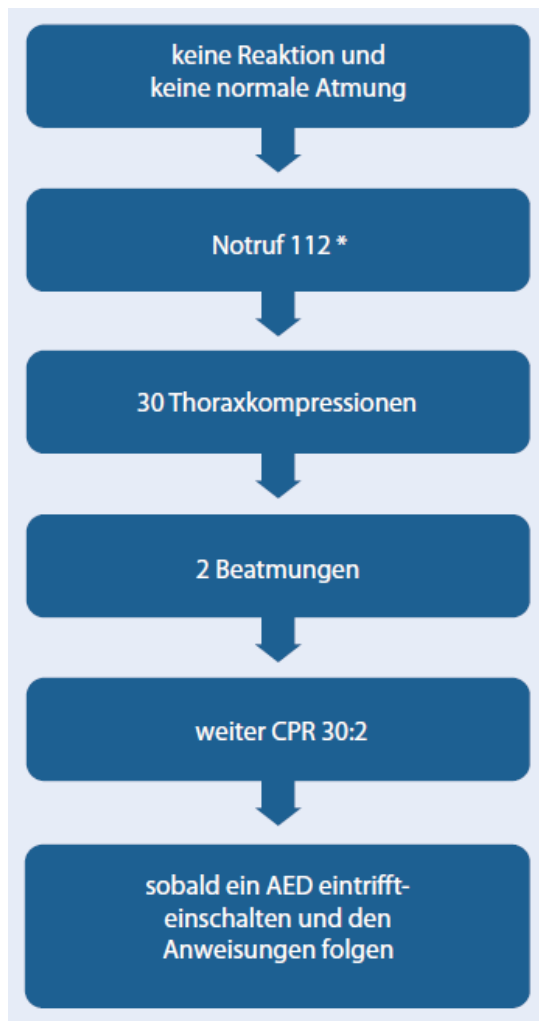


Abb. 3: Ablauf des Basic Life Support [aus: Perkins GD et al.: *Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Kapitel 2 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. Notfall Rettungsmed* 2015; 18: 748–769. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].

1.3.2 Advanced Life Support (ALS)

Die erweiterten Maßnahmen zur kardiopulmonalen Reanimationen stellen eine Erweiterung des Basic Life Support für professionelle Helfer – innerklinisch sowie im Rettungsdienst – dar. Neben dem Erkennen eines Herz-Kreislaufstillstandes, der Alarmierung weiterer professioneller Kräfte, einem raschen Beginn der Herz-Lungen-Wiederbelebung und einer frühzeitigen Defibrillation, welche allesamt auch im Rahmen des Basic Life Support höchste Priorität genießen, spielen hier insbesondere das Atemwegsmanagement, die Durchführung eines entsprechenden Monitorings sowie die medikamentöse Therapie eine entscheidende Rolle.

Gemäß den Leitlinien des European Resuscitation Council [Soar et al., 2015] wird unmittelbar nach dem Erkennen eines Herz-Kreislaufstillstandes durch Ansprache des Patienten sowie Kontrolle der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs unter Alarmierung zusätzlicher Kräfte mit der Herzdruckmassage

begonnen. Diese wird analog zum Vorgehen im Rahmen des BLS mit einer Frequenz von 100 bis 120 pro Minute bei einer Drucktiefe von mindestens 5 cm und maximal 6 cm unter vollständiger Entlastung des Brustkorbes in der Dekompressionsphase durchgeführt. Nach 30 Kompressionen schließen sich zwei Beatmungen des Patienten an. Diese werden je nach Vorhandensein per Taschenmaske, mittels eines Beatmungsbeutels und Gesichtsmaske oder unter Zuhilfenahme einer supraglottischen Atemwegshilfe durchgeführt. Im Anschluss an die Atemspende wird die Thoraxkompression in besagter Weise wieder aufgenommen.

Eine Analyse des Herzrhythmus soll unter Verwendung von Defibrillationselektroden umgehend erfolgen, sobald ein Defibrillator verfügbar ist, spätestens jedoch nach zwei Minuten Reanimation im Verhältnis 30:2. Liegt ein defibrillationswürdiger Rhythmus in Form von Kammerflimmern oder einer pulslosen ventrikulären Tachykardie vor, so wird der Defibrillator geladen und der Patient defibriert (150 J biphasisch). Hierbei ist darauf zu achten, dass die Herzdruckmassage während der Ladephase des Defibrillators weitergeführt und erst zur Abgabe der Energie gestoppt wird, da bereits eine fünf- bis zehnssekündige Unterbrechung einer der Herzdruckmassagen vor der Defibrillation zu einem verminderten Effekt derselben führen kann [Edelson et al., 2006]. Unmittelbar im Anschluss an diese erste Defibrillation wird die Herz-Lungen-Wiederbelebung im Verhältnis von 30 Herzdruckmassagen zu zwei Beatmungen wieder aufgenommen und für zwei Minuten weitergeführt – unabhängig davon, welcher Effekt durch die Defibrillation mit Blick auf den Herzrhythmus erzielt werden konnte.

Nach zwei Minuten findet eine erneute Rhythmusanalyse statt und es wird – sofern indiziert – erneut defibriert (150-360 J biphasisch). Im Anschluss an die Defibrillation wird die Thoraxkompression erneut ohne zeitliche Verzögerung wieder aufgenommen. Dieses Vorgehen wiederholt sich in sämtlichen darauffolgenden Zyklen.

Die einzige Ausnahme von diesem Vorgehen stellt der beobachtete Herzkreislaufstillstand unter laufendem Monitoring dar. In diesem Falle wird der

Patient bei Vorliegen eines defibrillationswürdigen Rhythmus unmittelbar dreimal hintereinander defibrilliert und anschließend wie vorbeschrieben eine Herz-Lungen-Wiederbelebung im Verhältnis 30:2 mit den genannten Evaluierungsphasen nach jeweils zwei Minuten – sofern erforderlich einschließlich Defibrillation – aufgenommen.

Beim Vorliegen einer hypodynamen Form des Herzkreislaufstillstandes (Asystolie, pulslose elektrische Aktivität) ist keine Defibrillation indiziert.

Eine wichtige Maßnahme im Rahmen des Advanced Life Support stellt die Schaffung eines Venenzugangs zur Applikation von Medikamenten dar. Sollte das Platzieren eines venösen Zugangs nicht möglich sein, stellt die Schaffung eines intraossären Zugangs eine Alternative dar. Über den jeweiligen Applikationsweg werden bei Vorliegen einer hyperdynamen Form des Herzkreislaufstillstandes nach drei erfolglosen Defibrillationen 1 mg Adrenalin sowie 300 mg Amiodaron appliziert. Die Applikation von Adrenalin wird in diesem Falle in gleicher Dosis alle drei bis fünf Minuten wiederholt, bis eine Wiederkehr spontaner Kreislauftätigkeit zu verzeichnen ist. Eine erneute Gabe von Amiodaron – diesmal in einer Dosierung von 150 mg – kann nach fünf erfolglosen Defibrillationen in Erwägung gezogen werden.

Bei den hypodynamen Formen des Herzkreislaufstillstandes wird eine schnellstmögliche intravenöse Gabe von 1 mg Adrenalin angestrebt – ebenfalls mit repetitiven Gaben alle drei bis fünf Minuten. Auf die Gabe von Amiodaron wird in diesem Falle allerdings verzichtet.

Neben der Medikamentenapplikation spielt auch das Atemwegsmanagement eine wichtige Rolle. Wie bereits erwähnt, ist im Hinblick auf die periphere Oxygenierung eine reine fortlaufende Thoraxkompression ohne Atemspende der Durchführung einer Reanimation mit Ventilation deutlich unterlegen [Kill et al., 2009], weshalb auch die besagte ERC-Leitlinie eine frühestmögliche künstliche Beatmung des Patienten mit Herzkreislaufstillstand fordert. Wie erwähnt wird diese im Rahmen der Reanimation in der Regel zunächst diskontinuierlich durchgeführt, bis eine Atemwegssicherung erfolgen kann. Für

professionelle Helfer, die das Verfahren beherrschen, stellt in diesem Zusammenhang die endotracheale Intubation das Mittel der Wahl dar. Hierbei ist Wert darauf zu legen, dass die Laryngoskopie unter laufender Thoraxkompression erfolgt und letztere lediglich zur Passage der Stimmritze für maximal fünf Sekunden unterbrochen wird. Anzumerken ist, dass laut den zugrunde liegenden Empfehlungen bei der Durchführung der endotrachealen Intubation durch wenig versiertes Personal in 6-17 % der Fälle von einer unbemerkten Fehlplatzierung des Tubus in der Speiseröhre ausgegangen werden muss. Für ungeübte Helfer stellt daher die Anwendung supraglottischer Atemwegshilfen eine Alternative dar. Hierzu zählen beispielsweise die Larynxmaske oder der Larynxtubus. Allen Verfahren der Atemwegssicherung ist gemein, dass nach ihrer Platzierung eine Unterbrechung der Thoraxkompression zum Zwecke der Beatmung nicht mehr notwendig ist. Beides kann simultan erfolgen. Die entsprechenden Empfehlungen zur maschinellen Beatmung während der Reanimation sind in Abschnitt 1.4. zusammengefasst.

Während der fortlaufenden Durchführung der Reanimation nach dem genannten Muster unter strengster Beachtung einer qualitativ einwandfreien Thoraxkompression und größtmöglicher Minimierung von Unterbrechungen derselben, soll das Augenmerk der Helfer insbesondere auch auf dem Erkennen und Behandeln potentiell reversibler Ursachen eines Herzkreislaufstillstandes liegen. Hierzu zählen beispielsweise Hypoxie, Hypovolämie, Hypo- oder Hyperkaliämie sowie Hypo- oder Hyperthermie. Außerdem können eine Herzbeuteltamponade, eine Intoxikation, eine kardiale oder pulmonale Thrombose sowie ein Spannungspneumothorax einen Herzkreislaufstillstand auslösen.

Als diagnostisches Hilfsmittel hat in diesem Zusammenhang der Ultraschall mit Veröffentlichung der aktuellen Leitlinien an Bedeutung gewonnen. Außerdem soll eine fortwährende Kapnographie im Rahmen der Reanimation neben der Verifizierung einer endotrachealen Tubuslage und dem möglichen Erkennen der Wiederkehr eines Spontankreislaufs als Qualitätsindikator für die Thoraxkompression sowie mögliches prognostisches Hilfsmittel dienen.

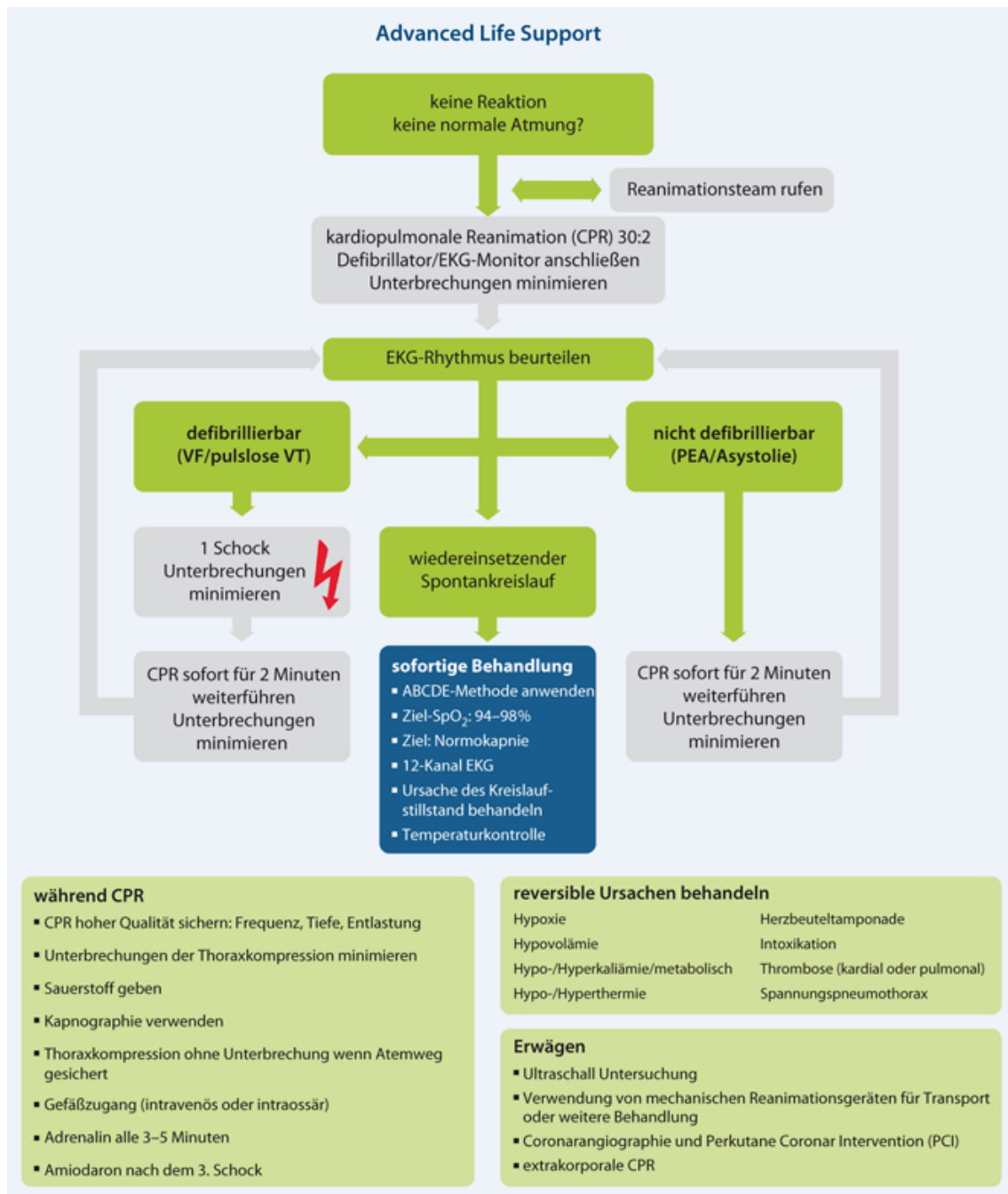


Abb. 4: Algorithmus zum Advanced Life Support (ALS) [aus: Soar J et al.: *Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“)*. Kapitel 3 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. Notfall Rettungsmed 2015; 18: 770–832. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].

Einen abschließenden Aspekt des Advanced Life Support stellt neben einer möglichen symptomatischen medikamentösen Therapie – beispielsweise im Sinne einer Fibrinolyse bei einem akuten Myokardinfarkt – die Versorgung des Patienten nach einer erfolgreichen Reanimation dar. Hierzu sind unter anderem eine Hypothermiebehandlung, die Atemwegssicherung samt Beatmung sowie die engmaschige Kontrolle der vitalen Funktionen zu nennen.

1.4 Die maschinelle Beatmung bei Reanimation

In den Leitlinien zur Reanimation wird bereits seit dem Jahre 2010 sowohl von Seiten der American Heart Association als auch durch das European Resuscitation Council die Verwendung einer maschinellen Beatmung im Rahmen des Advanced Life Support empfohlen [Deakin et al., 2010].

Nachfolgend sollen sowohl das Standardverfahren der maschinellen Beatmung bei der Reanimation, der kontrollierte Beatmungsmodus „Intermittent Positive Pressure Ventilation“ (IPPV), als auch das neuartige Beatmungsmuster „Chest Compression Synchronized Ventilation“ (CCSV) vorgestellt und ihre Charakteristika erläutert werden. Den Abschluss dieses Abschnitts bildet ein Blick auf die ersten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Anwendung der Chest Compression Synchronized Ventilation, welche durch die vorliegende Arbeit unter Bearbeitung neuer Fragestellungen erweitert werden sollen.

1.4.1 Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV)

Bei der Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV) handelt es sich um eine Form der kontrollierten Beatmung ohne Anwendung eines positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP). Bei jeder Beatmung wird durch den Respirator in der Inspirationsphase ein positiver Druck erzeugt, mit dessen Hilfe über einen künstlichen Atemweg Luft in den Patienten gepresst wird. In der Expirationsphase wird dieser positive Druck gesenkt und es findet aufgrund der elastischen Rückstellkräfte des Thorax eine passive Expiration der zugeführten Luft statt. Wird am Ende der Expiration ein positiver Druck gehalten, welcher um einen definierten Wert über dem Umgebungsluftdruck liegt, so spricht man von einer Beatmung mit kontinuierlichem positivem Druck (Continuous Positive Pressure Ventilation, CPPV).

Charakteristisch für die die Intermittent Positive Pressure Ventilation (wie auch für die CPPV) ist, dass das Beatmungsgerät die gesamte Atemarbeit übernimmt. Es findet keinerlei Anpassung an eine mögliche Eigenatmung des Patienten statt.

Die kontrollierte Beatmung kann im Regelfall volumenkontrolliert oder druckkontrolliert erfolgen. Im volumenkontrollierten Modus (Volume Controlled Ventilation, VCV) wird die Beatmung des Patienten über die Atemfrequenz (AF) und das Atemzugvolumen (V_T) gesteuert. Der bei der Beatmung entstehende Beatmungsdruck (P) wird hierbei durch das applizierte Atemzugvolumen (V_T) sowie die Resistance des respiratorischen Systems bestimmt. Moderne Geräte erlauben die Einstellung von maximalen Beatmungsdrücken (P_{max}) in Form von Alarmgrenzen, welche bei Überschreitung ein akustisches oder optisches Signal erzeugen. Die Beatmung selbst wird allerdings auch bei Überschreiten des voreingestellten Wertes in gleicher Form weiter durchgeführt. Änderungen an den Einstellungen zur Minimierung des Spitzendrucks (P_{max}) sind manuell vorzunehmen. Moderne Respiratoren lassen neben der Einstellung von Atemfrequenz (AF) und Atemzugvolumen (V_T) außerdem die Auswahl der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) sowie des zeitlichen Verhältnisses von Inspiration zu Expiration (I:E) zu. Zudem kann wahlweise ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) gewählt werden.

Beim druckkontrollierten Modus (Pressure Controlled Ventilation, PCV) wird die Beatmung primär über die Einstellung der Atemfrequenz (AF), des Inspirationsdrucks (P_{insp}) sowie der Inspirationszeit (T_{insp}) gesteuert. Bei jeder Atemspende wird dem Patienten Luft mit einem über die Inspirationszeit (T_{insp}) konstanten Druck (P_{insp}) zugeführt. Hierbei ist zu Beginn einer jeden Beatmung ein hoher Flow zu verzeichnen, der mit zunehmender Füllung der Lungen und dem daraus resultierenden Gegendruck über die Inspirationszeit (T_{insp}) hinweg abnimmt. Die Geschwindigkeit des Druckanstieges zu Beginn der Inspirationsphase (Rampe) kann ebenfalls durch den Bediener bestimmt werden. Das effektiv zugeführte Luftvolumen (V_T) ist somit abhängig vom Inspirationsdruck (P_{insp}) und dessen Anstieg (Rampe), der Inspirationsdauer (T_{insp}) sowie der vorherrschenden Compliance und Resistance des respiratorischen Systems. Neben den genannten Parametern bieten moderne Beatmungsgeräte ebenfalls die Möglichkeit, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2), das zeitliche Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration (I:E) sowie wahlweise einen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) individuell zu wählen [Oczenski, 2012].

Im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation findet in aller Regel eine volumenkontrollierte Beatmung Anwendung, zu der von Seiten des ERC ein Atemzugvolumen (V_T) von 6-7 ml pro Kilogramm Körpergewicht bei einer Atemfrequenz (AF) von 10 pro Minute empfohlen wird [Deakin et al., 2010]. Diese genannten Parameter lagen auch dem Studiendesign zur vorliegenden Arbeit zugrunde.

1.4.2 Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV)

Auf der Grundlage der unter Punkt 1.2.2 bereits erwähnten Thoraxpumpentheorie und mit der Absicht, den Blutfluss unter Reanimation durch Modulierung des intrathorakalen Drucks während der Herzdruckmassage zu steigern, wurde das neue Beatmungsmuster Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine modifizierte Form der druckkontrollierten Beatmung, welche synchron zu einer manuellen oder maschinellen Thoraxkompression verläuft. Durch den Beginn letzterer erfolgt anhand definierter Kriterien eine inverse Triggerung des Beatmungsgerätes, woraufhin innerhalb weniger Millisekunden ein kompressionssynchroner Inspirationsdruck initiiert und aufrechterhalten wird. Hierdurch wird der durch die reine Thoraxkompression entstehende intrathorakale Druck gesteigert. Die Beendigung der Inspiration erfolgt anhand einer vorab festgelegten Inspirationszeit (T_{insp}) zeitgesteuert, was eine passive Expiration aufgrund der elastischen Rückstellkräfte des Thorax ermöglicht. Am Beatmungsgerät selbst kann von Seiten des Bedieners neben T_{insp} die Einstellung von Inspirationsdruck (P_{insp}) und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) vorgenommen werden [Dietz et al., 2011]. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens erfolgt unter Punkt 2.1.3.

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In den ersten tierexperimentellen Untersuchungen zur Reanimation unter Verwendung von CCSV konnte gezeigt werden, dass hierdurch eine hervorragende Oxygenierung bei gleichzeitig niedrigen arteriellen Kohlendioxidpartialdrücken ($PaCO_2$) sowie normwertigen gemischtvenösen pH-

Werten [Kill, Dersch et al., 2011] erzielt werden kann. Gleichsam war hierunter eine signifikante Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks (mean arterial pressure, MAP) [Kill, Wallot et al., 2011] zu verzeichnen.

Im Vergleich zum Standardverfahren der maschinellen Beatmung unter Reanimation (IPPV, $V_T = 7$ ml/kgKG, AF = 10/min) zeigen die bisherigen Ergebnisse im porcinen Modell darüber hinaus eine Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) unter CCSV bei gleichzeitiger Verhinderung einer Hyperkapnie und einer Azidose, wie sie unter IPPV zu verzeichnen waren [Dersch et al., 2012]. Gleichbedeutend erzielte CCSV auch im Rahmen eines tierexperimentellen Vergleichs mit dem genannten Standardverfahren sowie einer BiLevel-Beatmung letztlich einen höheren MAP sowie einen höheren PaO_2 bei gleichzeitig normwertigen gemischtvenösen pH-Werten – letzteres insbesondere auch in der Spätphase der Reanimation [Kill et al., 2014; Kill et al., 2015].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob das Beatmungsmuster Einfluss auf das Sauerstoffangebot (DO_2) oder die Sauerstoffaufnahme (VO_2) unter Reanimation hat und ob hierbei Unterschiede zwischen den CCSV und dem Standardverfahren festzustellen sind. Gleichzeitig sollen weitere Parameter unter Reanimation, die teilweise entscheidenden Einfluss auf DO_2 und VO_2 nehmen, betrachtet und entsprechend untersucht werden.

1.5.1 Fragestellung für den primären Endpunkt

- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des Sauerstoffangebotes (DO_2) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?

1.5.2 Fragestellungen für die sekundären Endpunkte

- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des Sauerstoffangebotsindex (DO_2I) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung der Sauerstoffaufnahme (VO_2) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des venösen Sauerstoffgehalts (CvO_2) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?

- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung des Herzzeitvolumens (HZV) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) unter Reanimation im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?
- Führt die Verwendung des neuartigen maschinellen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) zu einer Veränderung der Häufigkeit des Auftretens eines Defibrillationserfolges im Sinne einer Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität (ROSC) im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Beatmungsmusters?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Wissenschaftliches Datenmaterial

Als Datenmaterial zur wissenschaftlichen Bearbeitung und anschließenden Anfertigung der vorliegenden Dissertationsschrift dienten Messwerte aus dem tierexperimentellen Forschungsprojekt der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg mit dem Titel *Hybridversuchsreihe „Volumenreagibilität bei kristalloider und kolloidaler Bolusinfusion“ (Teil A) und „Maschinelle Ventilation bei der Reanimation mittels Chest Compression Synchronized Ventilation“ (Teil B)*, dessen zugrunde liegender Versuchsablauf im Fortgang dargestellt wird.

2.1.1 Behördliche Genehmigung

Sämtlichen Untersuchungen und Interventionen innerhalb dieses Forschungsprojektes ging die entsprechende Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes durch das Regierungspräsidium Gießen, Veterinärdezernat, Schanzenfeldstraße 8, 35578 Wetzlar (Geschäftszeichen: V 54 – 19 c 20 15 (1). MR 20/13 Nr. 49/2011) vom 06.12.2011 voraus.

2.1.2 Untersuchungsgut

Da eine Erhebung umfassender, grundlegender Daten zur maschinellen Beatmung während einer Reanimation am Menschen in Notfallsituation ethisch wie apparativ nicht möglich ist und für die zu untersuchenden Vorgänge darüber hinaus kein geeignetes theoretisches oder mechanisches Modell existiert, wurde das zugrunde liegende Forschungsprojekt in Form einer tierexperimentellen Studie durchgeführt.

Wegen der in weiten Teilen vergleichbaren Anatomie und Physiologie des humanen und porcinen Herz-Kreislauf-Systems (An et al, 2002; Chinchoy et al, 2000; Hughes 1986) dienten 44 Deutsche Hausschweine (*Sus scrofa domestica*) als Studienobjekte.

Da jegliche Interventionen an den Tieren ausschließlich in Allgemeinanästhesie unter Verwendung eines hochpotenten Opioidanalgetikums sowie eines Hypnotikums vorgenommen wurden, waren eine Schmerzempfindung oder das Erwachen der Tiere zu jedem Zeitpunkt des Experimentes auszuschließen. Die Allgemeinanästhesie wurde im Anschluss an das Experiment bis zum Töten der Tiere durch intravenöse Infusion von Kaliumchlorid aufrechterhalten.

2.1.3 Interventionen

In den Experimenten der zugrunde liegenden Studie wurden zwei maschinelle Beatmungsformen in Form einer Verum- und einer Standardmethode (Kontrollgruppe) während der kardiopulmonalen Reanimation im Tiermodell gegenübergestellt.

Bei der Verummethode handelte es sich um das kompressionssynchrone Beatmungsmuster Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV). Dieses wurde mittels eines eigens zum Zwecke der Versuchsdurchführung umprogrammierten Respirators MEDUMAT Transport (Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co. KG, Hamburg, Deutschland) durchgeführt, dessen assistierter Spontanatmungsmodus (ASB) hierzu in seinen Spezifikationen modifiziert wurde. Neben einem zyklischen Beatmungsmodus sowie einer höheren Druckunterstützung (bis zu 75 mbar) wurde insbesondere ein inverser Trigger eingesetzt, um mit Beginn der Thoraxkompression respiratorseitig den kompressionssynchronen Inspirationsdruck zu initiieren. Im Rahmen des vorliegenden Versuchs wurde die kompressionssynchrone Insufflation bei gleichzeitigem Vorhandensein der drei nachfolgenden Kriterien getriggert: Anstieg des Atemwegsdrucks um 0,9 bis 3,7 mbar über PEEP, Geschwindigkeit des Druckanstiegs ($\Delta P/\Delta t$) von 25-375 mbar/s, vorausgehende Expiration von mindestens 200-340 ms. Das Ende der Inspiration und der anschließende Beginn der Expiration erfolgten anhand einer festgelegten Inspirationszeit (T_{insp}) zeitgesteuert.

Innerhalb der hier vorliegenden Untersuchung umfassten die gewählten Parameter der CCSV eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration ($F_{\text{I}}\text{O}_2$) von 100 %, einen inspiratorischen Beatmungsdruck (P_{insp}) von 60 mbar sowie eine

Inspirationszeit (T_{insp}) von 265 ms bei steilem Anstieg der Beatmungskurve (sogenannte „steile Rampe“).

Einen exemplarischen zeitlichen Ablauf der CCSV zeigt Abbildung 5. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewählte Inspirationszeit (T_{insp}) von 265 ms ist Form der Kurve mit der Beschriftung „CCSV_B“ dargestellt.

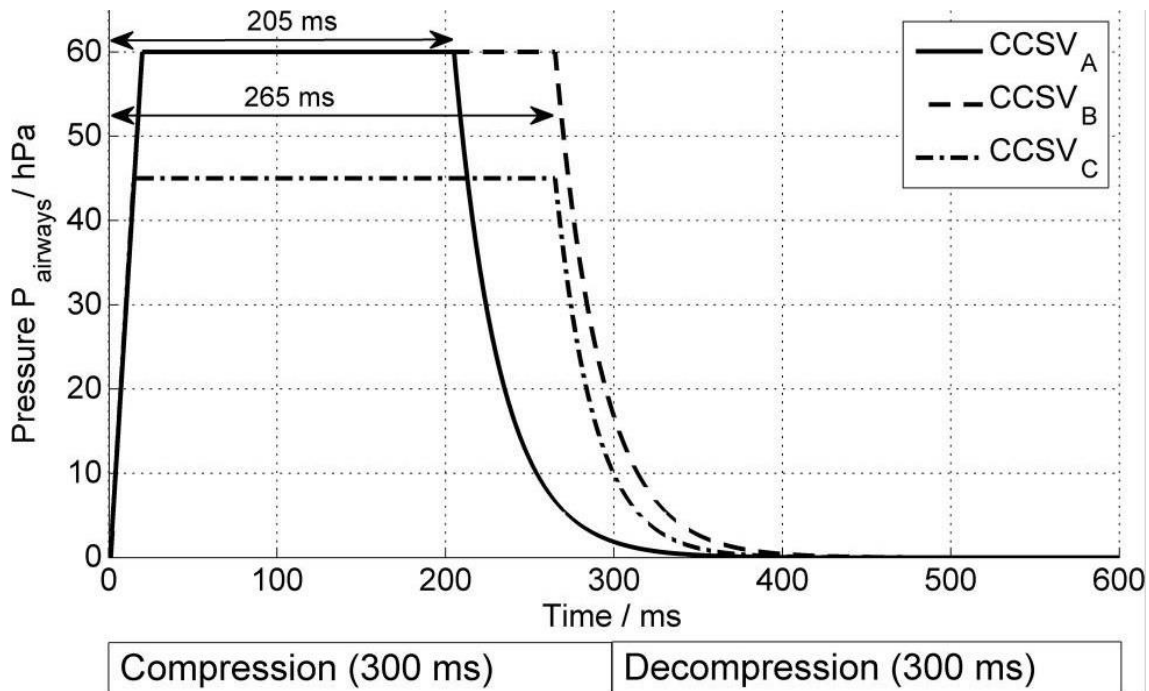


Abb. 5: Zeitlicher Ablauf der CCSV mit Druckverlauf der kompressionssynchronen Beatmung während der Kompressions- und Dekompressionsphasen. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewählte Inspirationszeit (T_{insp}) von 265 ms ist Form der Kurve mit der Beschriftung „CCSV_B“ dargestellt. [aus: Kill C et al.: *Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model*. PLoS One 2015; 10(5): e0127759.].

Als Standardmethode in der vorliegenden Untersuchung diene eine volumenkontrollierte Beatmung (Intermittent Positive Pressure Ventilation, IPPV) mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}) von 100 %, einem Spitzendruck (P_{max}) von 45 mbar, einem Tidalvolumen (V_{T}) von 7 ml/kgKG sowie einer Atemfrequenz (AF) von 10 pro Minute. Das zeitliche Verhältnis von Inspiration zu Expiration betrug 1:1,5. Die Standardbeatmung wurde ebenfalls mit dem Beatmungsgerät MEDUMAT Transport (Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co. KG, Hamburg, Deutschland) durchgeführt.

Die Charakteristika von Verum- und Standardmethode sind nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Charakteristika der Interventionen

Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV, Verummethode)		Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV, Standardmethode)	
F_iO_2 :	100 %	F_iO_2 :	100 %
P_{insp} :	60 mbar	V_T :	7 ml/kgKG
T_{insp} :	265 ms	AF:	10/min
Kurve:	steile Rampe	P_{max} :	45 mbar
		I:E:	1:1,5

2.1.4 Randomisierung

Die Randomisierung der Versuchstiere in die Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte im Verlauf des Experimentes nach abgeschlossener Instrumentierung und nach Induktion des Kammerflimmerns, jedoch vor dem Beginn der Reanimation unter Verwendung der maschinellen Beatmung in Form der Verum- oder Standardmethode. Die Zuteilung in die jeweilige Studiengruppe wurde anhand einer computergestützt generierten Zufallsliste vorgenommen.

2.1.5 Untersuchungsablauf

Sämtliche Untersuchungen fanden im Tier-OP der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie am Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg, Am Fernheizkraftwerk, 35043 Marburg statt.

Die Tiere erhielten für 12 Stunden vor Versuchsbeginn Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser. Eine Aufnahme in den Versuch wurde ausschließlich bei offensichtlicher augenscheinlicher Gesundheit der Versuchstiere vorgenommen.

Eine Stunde vor dem eigentlichen Studienbeginn erfolgte eine Prämedikation der Tiere durch intramuskuläre Injektion von 1 mg/kgKG Diazepam (Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) sowie 20 mg/kgKG Ketamin (Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung, hameln pharma plus GmbH, Hameln, Deutschland), circa 15 Minuten später. Nach weiteren 15 Minuten wurde eine Ohrtrandvene mittels einer Venenverweilkanüle mit einem Innendurchmesser von 1,1 mm (Vasofix®

Safety, G20, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert. Hieran schloss sich das Wiegen der Tiere an.

Zur Präoxygenierung und Narkoseeinleitung wurden die Tiere zunächst in Bauchlage gelagert und es erfolgte der Anschluss eines Pulsoxymeters sowie dessen Verbindung mit einem bereitstehenden Vitaldatenmonitor (VICOM-sm®, Marquette Hellige GmbH – heute GE Medical Systems Information Technologies GmbH –, Freiburg im Breisgau, Deutschland) zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen. Nach dem Anschluss von Infusions- (Intrafix® Primeline, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und Perfusor®-Leitungen (Original-Perfusor®-Leitungen, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) an die bereits liegende Venenverweilkanüle wurde mit der Präoxygenierung der Versuchstiere mittels Gesichtsmaske unter Verwendung des Respirators Servo Ventilator 300 im VC-Modus mit einem F_iO_2 von 1,0 und einer ausreichend hohen Atemfrequenz um 20 pro Minute begonnen, um eine möglichst effektive Präoxygenierung zu gewährleisten. Nach erfolgreicher Präoxygenierung wurde eine Allgemeinanästhesie mittels Propofol 3 mg/kgKG (Propofol®Lipuro 2 %, 20 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und Sufentanil 1 µg/kgKG (Sufentanil-hameln® 50 µg/ml, hameln pharmaceuticals GmbH, Hameln, Deutschland) per Spritzenpumpe (Perfusor® compact S, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) eingeleitet. Zur anschließenden Aufrechterhaltung wurden Propofol mit einer maximalen Dosierung von 2-3 mg/kgKG/h und Sufentanil in einer Dosierung von 2 µg/kgKG/h mittels Perfusor infundiert.

Die endotracheale Intubation der Tiere erfolgte unter direkter Laryngoskopie, zur Sicherung der Atemwege dienten Endotrachealtuben mit einem Innendurchmesser von 5,5-6 mm (Rüschelit® Safety Clear, Rüsch Medical GmbH, Kernen, Deutschland). Nach Fixierung des Tubus wurden die Tiere auf den Rücken gelegt und zur Vermeidung von Wärmeverlusten unter einem Heizstrahler gelagert. Eine Überwachung der Vitalfunktionen mittels EKG, Pulsoxymetrie und Kapnometrie am Vitaldatenmonitor fand durchgängig statt, gleichzeitig wurde die Körpertemperatur über eine ösophageale

Temperatursonde (Mehrzweck-Temperatursonde, Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) erfasst.

Zur nachfolgenden Instrumentierung der Tiere wurde eine volumenkontrollierte Beatmung mit einem F_{iO_2} von 0,21, einem Tidalvolumen (V_T) von 10 ml/kg, einer Atemfrequenz (AF) von 14-16 pro Minute und einem Inspirations- zu Expirationsverhältnis von 1:1,5 gewählt. Unter Beachtung eines maximalen Beatmungsdrucks (P_{max}) von 45 mbar wurde ein $etCO_2$ von 40 mmHg angestrebt.

Unter sonografischer Darstellung (NanoMaxx®, SonoSite GmbH, Erlangen, Deutschland) erfolgte nun je eine Punktion der rechten und linken V. jugularis interna mit Einbringung einer Schleuse (7F, 12 cm, ARROW-Flex®, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland) in Seldinger-Technik. Über die Schleuse in der rechten V. jugularis interna erfolgte anschließend das Einbringen eines Pulmonalarterienkatheters (HANDS-OFF® Thermodilutionskatheter mit Infusionsanschluss, TwistLock-Cath-Gard und eingebauter Spül-/Ballontestkammer, 5-lumig, 7,5F, Arrow International, Reading, PA, USA). Nach Inflation des an der Spitze des Katheters befindlichen Ballons begann unter Kontrolle der abgeleiteten Druckkurven der Vorschub desselben über das venöse Gefäßsystem (V. jugularis interna → Vena brachiocephalica → V. cava superior) bis in das rechte Herz und von hier über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel unter Passage von Trikuspidal- und Pulmonalklappe bis in die A. pulmonalis. Bei Erreichen eines Pulmonalarterienastes mit entsprechendem Durchmesser fand die Okklusion desselben durch den Ballon an der Katheterspitze statt, wodurch nach vorheriger Ableitung der pulmonalarteriellen Druckkurve nun die Kurve für den pulmonalkapillären Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP) als Entsprechung des linksatrialen Drucks zur Darstellung kam. Hierdurch konnte die korrekte Lage des Katheters im Bereich der A. pulmonalis verifiziert werden. Nach Deflation des Ballons und anschließender Fixation des Katheters erfolgte schließlich die Verbindung des Katheters mit dem entsprechenden Datenaufzeichnungsmonitor (Solaris™ 8000, General Electric, Fairfield, CT, USA). Über den Pulmonalarterienkatheter fand im Rahmen des Experimentes zu den definierten Messzeitpunkten die diskontinuierliche

Einzelbestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels klassischer Thermodilution statt. Hierzu wurde über das entsprechende Katheterlumen ein definierter Bolus kalter Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) als Indikatorflüssigkeit injiziert. Durch einen distal der Auslassöffnung des Injektionslumens gelegenen Thermistor erfolgte zeitgleich die Messung der Temperatur des umströmenden Blutes mitsamt der aus der Injektion der kalten Kochsalzlösung folglich resultierenden kurzfristigen Temperaturabsenkung. Anhand dieser wurde durch den Datenaufzeichnungsmonitor bei definierter Injektionsmenge- und -Temperatur nach festgelegten mathematischen Algorithmen und auf Grundlage des sich ergebenden Temperatur-Zeit-Verlaufes schließlich das Herzzeitvolumen berechnet.

Im Fortgang der Instrumentierung wurden ebenfalls mittels Sonografie die rechte A. femoralis sowie die rechte V. femoralis dargestellt. In beide Gefäße wurde wiederum in Seldinger-Technik jeweils ein 3-Lumen-Katheter (7F, 30 cm, Arrow®, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland) eingebracht. Der Katheter in der A. femoralis wurde in der Aorta descendens und derjenige in der V. femoralis in der V. cava inferior platziert. Über diese Katheter fand zu den definierten Messzeitpunkten die Entnahme der arteriellen und venösen Proben zur Blutgasanalyse statt. Anschließend wurden ein Lumen des arteriellen und ein Lumen des venösen Katheters mit Druckaufnehmern verbunden und ebenfalls an den Vitaldatenmonitor angeschlossen. Ein zweiter – mit einem gesonderten Datenaufzeichnungsmonitor gekoppelter – Druckaufnehmer wurde mit dem zweiten Lumen des arteriellen Katheters verbunden.

Abschließend wurden nach einer gegebenenfalls notwendigen Rasur auf beiden Seiten des Thorax in üblicher Positionierung Defibrillationsklebeelektroden angebracht und mit einem Defibrillator Corpuls® 08/16 (GS Elektromed. Geraete G. Stemple GmbH, Kaufering, Deutschland) verbunden. Zur Vorbereitung der arteriellen und venösen Blutgasanalysen, die mittels eines portablen BGA-Gerätes (i-STAT®1, Abbott Point of Care Inc., Princeton, NJ, USA) durchgeführt wurden, fand außerdem eine Bereitstellung der notwendigen Spritzen (PICO50 General-purpose catheter sampler,

Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dänemark) und Kartuschen (i-STAT® EG7+, Abbott Point of Care Inc., Princeton, NJ, USA) in entsprechender Anzahl statt.

Mit abgeschlossener Instrumentierung der Tiere und Einrichtung des notwendigen Monitorings sowie der Datenerfassung wurden die Tiere in Rückenlage im Lund University Cardiac Assist System (LUCAS™, Physio-Control Inc. / Jolife AB, Lund, Schweden) gelagert und fixiert. Hierbei wurde insbesondere darauf geachtet, dass der Kompressionsstempel in seiner Ausgangsposition direkt dem tierischen Thorax anlag, um eine vollständige und suffiziente Herzdruckmassage bei gleichzeitiger kompletter Entlastung des Brustkorbes zu gewährleisten. Eine etwaige aktive Dekompression durch Ansaugen des Kompressionsstempels an den Thorax wurde durch Einlegen einer Kompresse in diesen Bereich unterbunden. Sofern notwendig, wurde der Rücken der Tiere zur Erhöhung des Thorax entsprechend unterpolstert.



Abb. 6: Lund University Cardiac Assist System (LUCAS™) [aus: Fischer M et al.: *Mechanische Reanimationsgeräte*. Notfall Rettungsmed 2010; 13: 189–196. © Springer-Verlag 2010. Mit Genehmigung von Springer.].

Vor jeglichen weiteren Interventionen schloss sich nun eine mindestens 15- bis 30-minütige Ruhepause an, um eine Normoventilation bei Versuchsbeginn sicherzustellen. Als Zielwert für diesen sogenannten „steady state“ wurde ein PaCO_2 von 40 mmHg gewählt. Gegebenenfalls wurden hierzu die Einstellungen der maschinellen Beatmung nachjustiert.

Nach dem Einhalten der vorgeschriebenen Ruhezeit und dem Erreichen des steady state wurde nun eine letzte Überprüfung der medizinischen Gerätschaften sowie eine Plausibilitätskontrolle der gemessenen Parameter vorgenommen. Wurden hierbei keine Fehler entdeckt, erfolgten eine intravenöse Injektion von Rocuronium 100 mg (ESMERON® 10 mg/ml Injektionslösung, MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar, Deutschland), die HZV-Messung sowie die Entnahme der Proben für die arterielle und venöse Blutgasanalyse zum Zeitpunkt $t = 0$ min bei von nun an kontinuierlicher Dokumentation der gemessenen Vitalparameter.

Direkt im Anschluss wurde über die vorbereitete Schleuse an der V. jugularis interna eine transvenöse Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel geführt und hierüber mittels eines durch einen Transformator (Märklin® Transformator 30 VA, Gebr. Märklin & Cie GmbH, Göppingen, Deutschland) erzeugten Wechselstromimpulses (7,5-15 V, 50 Hz) ein Kammerflimmern ausgelöst. Die Beatmung wurde diskonnektiert und der Kreislaufstillstand für drei Minuten unbehandelt gelassen. In diesem Zeitraum fand die Randomisierung der Versuchstiere in Verum- oder Standardmethode anhand einer computergestützt generierten Zufallsliste statt. Nach Ablauf der drei Minuten ($t = 3$ min) wurde die Beatmung im jeweils randomisierten Modus konnektiert und mit der Herzdruckmassage durch LUCAS™ begonnen.

Zu den Zeitpunkten $t = 4$ min, $t = 8$ min und $t = 12$ min erfolgten erneut eine HZV-Messung sowie arterielle und venöse Probenentnahmen zur Blutgasanalyse. Innerhalb dieser Zeitspanne fanden zwei Medikamentenapplikationen statt. Hierbei handelte es sich um die intravenösen Injektionen von Adrenalin 1 mg ($t = 7$ min) sowie Vasopressin 0,8 IU/kgKG ($t = 11$ min).

Nach Ablauf von 13 Minuten nach Induktion des Kammerflimmerns ($t = 13$ min) wurde die Beatmung diskonnektiert, die Thoraxkompression gestoppt und der Defibrillator geladen. Nach Analyse des EKG-Bildes und bei Vorliegen eines defibrillationsbedürftigen Rhythmus wurde eine biphasische Defibrillation mit einer Energie von 200 Joule durchgeführt. Anschließend wurde die maschinelle

Beatmung wieder rekonnektiert und die Thoraxkompression durch LUCAS™ wieder aufgenommen. Zum Zeitpunkt $t = 14$ min erfolgte eine erneute intravenöse Applikation von Adrenalin 1 mg.

Wies ein Tier bei einer der nachfolgenden Rhythmusanalysen eine Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) als Folge der vorhergehenden Defibrillation auf, wurde die kardiopulmonale Reanimation an dieser Stelle gestoppt und das Tier in die Nachbetreuung gemäß eines gesonderten ROSC-Protokolls (siehe Punkt 2.1.5) übernommen.

Die zweite Rhythmusanalyse fand den aktuellen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation entsprechend zwei Minuten nach der vorangegangenen ersten Analyse der Herztätigkeit ($t = 13$ min) zum Zeitpunkt $t = 15$ min statt. Hierzu wurde die Beatmung erneut diskonnektiert, die Thoraxkompression gestoppt und der Defibrillator geladen. Lag auch diesmal ein defibrillationsbedürftiger Herzrhythmus vor, so wurde erneut eine biphasische Defibrillation mit einer Energie von 200 Joule durchgeführt und die Beatmung anschließend wieder rekonnektiert. Ebenso wurde die Herzdruckmassage mittels LUCAS™ wieder aufgenommen.

Zum Zeitpunkt $t = 16$ min wurde den Tieren zum nunmehr fünften Mal arterielles und venöses Vollblut zur Blutgasanalyse entnommen, im weiteren Verlauf des Experimentes fanden diese Entnahmen darüber hinaus noch zu den Zeitpunkten $t = 20$ min und $t = 24$ min statt. Selbiges gilt für die Messungen des Herzzeitvolumens (HZV).

Eine erneute Diskonnektion der Beatmung mit Unterbrechung der Thoraxkompression und Vorbereitung des Defibrillators samt anschließender Rhythmusanalyse fand im Fortgang unter Beibehaltung der leitliniengerechten zweiminütigen Abstände zu den Zeitpunkten $t = 17$ min, $t = 19$ min, $t = 21$ min und $t = 23$ min statt. Ein defibrillationsbedürftiger Rhythmus wurde auch hier analog zu dem zuvor beschriebenen Verfahren mit einer Energie von 200 Joule biphasisch defibriert und die Beatmung sowie die Herzdruckmassage anschließend wieder aufgenommen. Solche Tiere, welche zum Zeitpunkt der

jeweiligen Rhythmusanalysen einen ROSC aufwiesen, wurden entsprechend der vorbeschriebenen Verfahrensweise in die Nachbetreuung gemäß ROSC-Protokoll überführt.

Intravenöse Applikationen von Adrenalin 1 mg fanden nach der zuletzt genannten Injektion zum Zeitpunkt $t = 14$ min noch zu den Zeitpunkten $t = 18$ min und $t = 22$ min statt.

Die abschließende Rhythmusanalyse wurde zum Zeitpunkt $t = 27$ min vorgenommen. Wies ein Tier zu diesem Zeitpunkt einen ROSC auf, wurde es ebenfalls in die ROSC-Nachbetreuung übernommen. Anderenfalls wurde der Hauptversuch an dieser Stelle beendet.

Eine grafische Übersicht über den beschriebenen Untersuchungsablaufs zeigt Tabelle 2.

2.1.6 ROSC-Nachbetreuung

Jene Tiere, welche bei den jeweiligen Analysen der Herztätigkeit im Verlauf des zuvor beschriebenen Hauptversuches eine Wiederkehr spontaner Kreislauftätigkeit (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) aufwiesen, wurden in eine gesonderte Nachbetreuung übernommen.

Hierbei wurden die Tiere durch den Respirator Servo Ventilator 300 in Form einer speziellen druckkontrollierten Beatmung (BiLevel) mit einem F_{iO_2} von 40 %, einem V_T von 7 ml/kgKG und einer AF von 10 pro Minute bei einem PEEP von 5 mbar und einem zeitlichen Inspirations- zu Expirationsverhältnis von 1:1,5 maschinell ventiliert.

Während der Nachbetreuung erfolgte wie auch beim vorangegangenen Reanimationsteil der Untersuchung eine fortwährende Dokumentation der porcinen Vitalparameter, außerdem wurden auch hier Proben von arteriellem und venösem Vollblut zur Blutgasanalyse entnommen. Letzteres fand gemeinsam mit der HZV-Messung zu den Zeitpunkten $t = 0$ min, $t = 2$ min, $t = 10$ min, $t = 30$ min und $t = 60$ min statt.

Tab. 2: Untersuchungsablauf

t [min]	Maßnahmen
0	Blutgasanalyse, Induktion des Kammerflimmerns, Diskonnektion der volumenkontrollierten Beatmung, Randomisierung
3	Konnektion der Beatmung (CCSV/IPPV) nach Randomisierung, Start der Herzdruckmassage (HDM)
4	Blutgasanalyse, HZV-Messung
7	Adrenalin 1 mg i.v.
8	Blutgasanalyse, HZV-Messung
11	Vasopressin 0,8 IU/kgKG i.v.
12	Blutgasanalyse, HZV-Messung
13	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM; <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
14	Adrenalin 1 mg i.v.
15	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM; <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
16	Blutgasanalyse, HZV-Messung
17	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
18	Adrenalin 1 mg i.v.
19	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM; <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
20	Blutgasanalyse, HZV-Messung
21	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
22	Adrenalin 1 mg i.v.
23	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Defibrillation 200 J biphasisch; anschließend: Rekonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Start der HDM <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung
24	Blutgasanalyse, HZV-Messung
27	Diskonnektion der Beatmung (CCSV/IPPV), Stopp der HDM, Rhythmusanalyse; <i>bei defibrillationswürdigem Rhythmus:</i> Ende des Hauptversuches <i>bei ROSC:</i> Übergang des Tieres in die ROSC-Nachbetreuung

Als Zielwert der Beatmung wurde wie auch beim beschriebenen steady state vor Induktion des Kammerflimmerns im vorangegangenen Hauptversuch ein PaCO_2 von 40 mmHg angestrebt – gegebenenfalls wurden hierzu geringe Anpassungen der Beatmung vorgenommen.

Auf mögliche hämodynamische Instabilitäten bei den Versuchstieren im Rahmen der ROSC-Nachbetreuung wurde mit der intravenösen Gabe von Adrenalin 10 µg oder Noradrenalin 10 µg – jeweils als Bolus – reagiert.

Eine Übersicht über die ROSC-Nachbetreuung soll Tabelle 3 liefern.

Tab. 3: Ablauf der ROSC-Nachbetreuung

t [min]	Maßnahmen
0	Blutgasanalyse, HZV-Messung, Konnektion der BiLevel-Beatmung
2	Blutgasanalyse, HZV-Messung
10	Blutgasanalyse, HZV-Messung
30	Blutgasanalyse, HZV-Messung
60	Blutgasanalyse, HZV-Messung

2.2 Berechnung der Zielparameter

Aus dem Datenmaterial und den hierin dokumentierten Messwerten zu porciner Hämoglobinkonzentration (Hb), arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2), venöser Sauerstoffsättigung (SvO_2), arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), venösem Sauerstoffpartialdruck (PvO_2) sowie dem Herzzeitvolumen (HZV) zu den vorab beschriebenen Zeitpunkten während der Reanimationsphase wurden im Rahmen des Promotionsprojektes folgende Zielparameter berechnet, welche im Fortgang in die statistische Auswertung eingegangen sind:

- Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)
- Sauerstoffangebot (DO_2)
- Sauerstoffangebotsindex (DO_{2I})
- Venöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)
- Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2)
- Sauerstoffaufnahme (VO_2)
- Sauerstoffaufnahmeindex (VO_{2I})
- Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER)

Die mathematischen Verfahren zur Berechnung des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte sind im Nachgang dargestellt.

2.2.1 Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)

Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) wurde aus den vorhandenen Messwerten zu porciner Hämoglobinkonzentration (Hb), arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2) und arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) unter Hinzuziehung der Hüfner-Zahl von 1,34 ml als Maß für die Sauerstoffbindungskapazität von 1 g Hämoglobin in vivo sowie des Bunsen-Löslichkeitskoeffizienten von 0,0031 ml/dl/mmHg als Maß für die physikalische Löslichkeit von Sauerstoff in Blut nach folgender Formel berechnet:

$$\text{CaO}_2 [\text{ml/dl}] = \text{Hb} [\text{g/dl}] \times 1,34 \text{ ml} \times \text{SaO}_2 [\%] + \text{PaO}_2 [\text{mmHg}] \times 0,0031 [\text{ml/dl/mmHg}]$$

Aus mathematischen Gründen im Hinblick auf nachgehende Berechnungen wurde die Einheit des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) [ml/dl] durch anschließende Multiplikation mit dem Faktor 10 in [ml/l] transformiert:

$$\text{CaO}_2 [\text{ml/l}] = \text{CaO}_2 [\text{ml/dl}] \times 10$$

2.2.2 Sauerstoffangebot (DO_2)

Mithilfe der vorstehend errechneten Werte zum Sauerstoffgehalt konnte nun unter Hinzuziehung des porcinen Herzzeitvolumens (HZV) das Sauerstoffangebot (DO_2) als primärer Endpunkt der Betrachtung berechnet werden. Hierzu wurde folgender Rechenweg genutzt:

$$\text{DO}_2 [\text{ml/min}] = \text{CaO}_2 [\text{ml/l}] \times \text{HZV} [\text{l/min}]$$

2.2.3 Sauerstoffangebotsindex (DO_2I)

Anschließend wurde das Sauerstoffangebot (DO_2) in Relation zum Körpergewicht (KG) des jeweiligen Tieres gesetzt und hierdurch der Index des Sauerstoffangebotes (DO_2I) gebildet:

$$\text{DO}_2\text{I} [\text{ml/min/kg}] = \text{DO}_2 [\text{ml/min}] \times \text{KG}^{-1} [\text{kg}]$$

2.2.4 Venöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)

Analog zu den Berechnungen zum arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) wurden die Berechnungen für den venösen Sauerstoffgehalt (CvO_2) vorgenommen. Hierzu dienten abermals die porcine Hämoglobinkonzentration (Hb) und die Hüfner-Zahl für die Sauerstoffbindungskapazität von 1 g Hämoglobin in vivo (1,34 ml) als Faktoren. Weiterhin flossen die Messwerte zu venöser Sauerstoffsättigung (SvO_2), venösem Sauerstoffpartialdruck (PvO_2) sowie erneut der Bunsen-Löslichkeitskoeffizient von 0,0031 ml/dl/mmHg in die Berechnung mit ein. Der Rechenweg stellte sich wie folgt dar:

$$CvO_2 [ml/dl] = Hb [g/dl] \times 1,34 ml \times SvO_2 [\%] + PvO_2 [mmHg] \times 0,0031 [ml/dl/mmHg]$$

Aus mathematischen Gründen im Hinblick auf nachfolgenden Berechnungen erfolgte auch hier die Umwandlung der Maßeinheit des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) von [ml/dl] in [ml/l]:

$$CvO_2 [ml/l] = CvO_2 [ml/dl] \times 10$$

2.2.5 Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$)

Aus der Differenz von arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt wurde anschließend die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) berechnet:

$$avDO_2 [ml/l] = CaO_2 [ml/l] - CvO_2 [ml/l]$$

2.2.6 Sauerstoffaufnahme (VO_2)

Nachfolgend konnte aus den berechneten Werten zur arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) unter Hinzuziehung des porcinen Herzzeitvolumens (HZV) nun die Sauerstoffaufnahme (VO_2) ermittelt werden. Hierzu diene die nachstehende mathematische Formel:

$$VO_2 [ml/min] = avDO_2 [ml/l] \times HZV [l/min]$$

2.2.7 Sauerstoffaufnahmeindex (VO₂I)

Analog zum Sauerstoffangebot (DO₂) wurde auch die Sauerstoffaufnahme (VO₂) in Relation zum porcinen Körpergewicht (KG) gesetzt und hierdurch der Sauerstoffaufnahmeindex (VO₂I) gebildet:

$$VO_2I \text{ [ml/min/kg]} = VO_2 \text{ [ml/min]} \times KG^{-1} \text{ [kg]}$$

2.2.8 Sauerstoffextraktionsrate (O₂ER)

In einem letzten Schritt wurden aus den errechneten Werten zu Sauerstoffangebot (DO₂) und Sauerstoffaufnahme (VO₂) die Sauerstoffextraktionsrate (O₂ER) als Maß für die Sauerstoffutilisation im porcinen Organismus über den nachfolgenden Rechenweg bestimmt:

$$O_2ER \text{ [%]} = (VO_2 \text{ [ml/min]} \times DO_2^{-1} \text{ [ml/min]}) \times 100$$

2.3 Statistische Auswertung

Zur Durchführung der anschließenden statistischen Analyse der Ergebnisse wurden die vorab dargestellten Werte, deren Berechnung in der bezeichneten Weise computergestützt unter Zuhilfenahme des Programmes Microsoft® Excel® 2010 (Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) erfolgte, auf zwei Dezimalstellen gerundet. Im Hinblick auf die Werte zu CaO₂, CvO₂ und avDO₂ wurde fortan – um die mathematische Korrektheit der Ergebnisse sowie deren Reproduzierbarkeit zu wahren und einer möglichen Verfälschung der statistischen Auswertung durch Abänderung der Dezimalstellen vorzubeugen – an der Einheit [ml/l] festgehalten und auf eine Rücktransformation in [ml/dl] verzichtet. Erstere findet auch bei der abschließenden Darstellung der Ergebnisse Anwendung.

Die statistische Analyse selbst wurde unter Verwendung des Programms IBM® SPSS® Statistics (Version 21.0.0.0, International Business Machines Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Eine statistische Beratung erfolgte vorab

durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg.

2.3.1 Ausgangs-, Absolut- und Differenzwerte

Als Ausgangswerte (Baseline) wurden diejenigen Werte definiert, welche zum Zeitpunkt $t = 0$ min gemessen wurden, das heißt vor der Diskonnektion der nach Narkoseeinleitung und in der Ruhephase durchgeführten volumenkontrollierten Beatmung und ebenfalls vor Induktion des Kammerflimmerns sowie der anschließenden Randomisierung.

In der nachfolgenden Analyse wurde zunächst für jedes Versuchstier und jeden zu betrachtenden Parameter der Mittelwert aus den Einzelwerten zu den drei Zeitpunkten $t = 4$ min, $t = 8$ min und $t = 12$ min gebildet. Dieser stellt den Absolutwert der jeweiligen Parameter im Reanimationsverlauf dar. Anschließend wurde mittels Subtraktion des Ausgangswertes zum Zeitpunkt $t = 0$ min von dem errechneten Absolutwert ein Differenzwert gebildet, welcher seinerseits die Veränderung vom Ausgangswert beschreibt.

Der beschriebene Rechenweg soll am Beispiel des Sauerstoffangebotes (DO_2) nachfolgend dargestellt werden:

Absolutwert

$$DO_{2\text{ Abso}} [\text{ml/min}] = (DO_{2\text{ t4}} [\text{ml/min}] + DO_{2\text{ t8}} [\text{ml/min}] + DO_{2\text{ t12}} [\text{ml/min}]) \times 3^{-1}$$

Differenzwert

$$DO_{2\text{ Diff}} [\text{ml/min}] = DO_{2\text{ Abso}} [\text{ml/min}] - DO_{2\text{ Baseline}} [\text{ml/min}]$$

Anhand der errechneten Absolut- und Differenzwerte wurden die nachgehenden statistischen Analysen durchgeführt. Hierzu wurden gemäß der jeweiligen Betrachtung zunächst Median, $Q_{0,25}$ und $Q_{0,75}$ bestimmt und die entsprechenden Gruppen anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Statistische Signifikanz wurde in allen Fällen bei $p < 0,05$ angenommen. Die Darstellung der Minimal- und Maximalwerte dient der Angabe der Spannweite

2.3.2 Return of Spontaneous Circulation (ROSC)

Ein Return of Spontaneous Circulation (ROSC) wurde dann festgestellt, wenn zu den Zeitpunkten der Rhythmusanalyse im Verlauf des Hauptversuchs ($t = 15$ min, $t = 17$ min, $t = 19$ min, $t = 21$ min, $t = 23$ min, $t = 27$ min) eine spontane Kreislaufaktivität als Folge der vorangehenden Defibrillationen zu den Zeitpunkten $t = 13$ min, $t = 15$ min, $t = 17$ min, $t = 19$ min, $t = 21$ min und $t = 23$ min zu verzeichnen war. Als Zeitpunkte der Wiederkehr des Spontankreislaufs wurde der Zeitpunkt der jeweiligen Defibrillation dokumentiert.

2.3.3 Subpopulationen

Gemäß ihrer Reaktion auf die erste Defibrillation zum Zeitpunkt $t = 13$ min wurden die Tiere zwei verschiedenen Subpopulationen zugeordnet. Diejenigen Tiere jeder Gruppe, bei denen die erste Defibrillation im Sinne einer Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität Erfolg zeigte, wurden als „Primary Responder“ charakterisiert. Jene Tiere, bei denen durch die erste Defibrillation kein ROSC zu verzeichnen war und die somit nicht in der gewünschten Form auf selbige reagierten, wurden als „Primary Non-Responder“ charakterisiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation und Rahmenbedingungen

Zwischen beiden Studiengruppen herrschte Homogenität im Hinblick auf Alter, Gewicht und Temperatur der Versuchstiere sowie bezüglich der Rahmenbedingungen. Sämtliche Tiere waren bei Versuchsbeginn augenscheinlich gesund und erhielten vorab eine zwölfstündige Nahrungskarenz sowie freien Zugang zu Wasser.

Die Charakteristika beider Gruppen sind nachfolgend dargestellt.

Tab. 4: Studienpopulation und Rahmenbedingungen

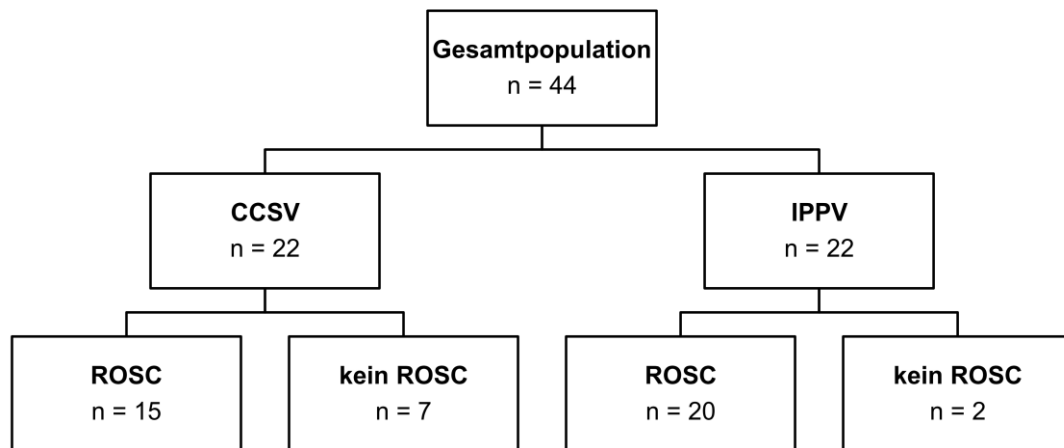
	CCSV	IPPV	p-Wert
Alter [Monate]			
Median	4	4	1
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4/4	4/4	
Gewicht [kg]			
Median	32,75	31,9	,336
Q _{0,25} /Q _{0,75}	29/35,8	29,63/35,1	
Temp. Tier [°C]			
Median	36,65	36,6	,557
Q _{0,25} /Q _{0,75}	35,98/37,35	35,95/37,08	
Temp. Raum [°C]			
Median	24,25	24,25	,76
Q _{0,25} /Q _{0,75}	23,73/25,03	23,68/24,8	

3.2 Return of Spontaneous Circulation (ROSC)

Tabelle 5 und Abbildung 7 zeigen die Verteilung von ROSC zwischen den beiden Studiengruppen.

Tab. 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Return of Spontaneous Circulation (ROSC)

	CCSV	IPPV	p-Wert
ROSC im Studienverlauf			
n	15	20	,065
%	68,18	90,91	
ROSC t [min]			
Median	13	13	,542
Q _{0,25} /Q _{0,75}	13/15	13/16,5	
ROSC nach erster Defibrillation (t = 13 min)			
n	11	11	1
% Gruppe	50	50	
% ROSC im Studienverlauf	73	55	

**Abb. 7:** Zusammenfassung des Auftretens von ROSC in den beiden Studiengruppen über den gesamten Studienverlauf.

3.2.1 Subpopulationen

Die Verteilung von Primary Respondern und Primary Non-Respondern innerhalb der beiden Gruppen zeigt Abbildung 8 auf der folgenden Seite.

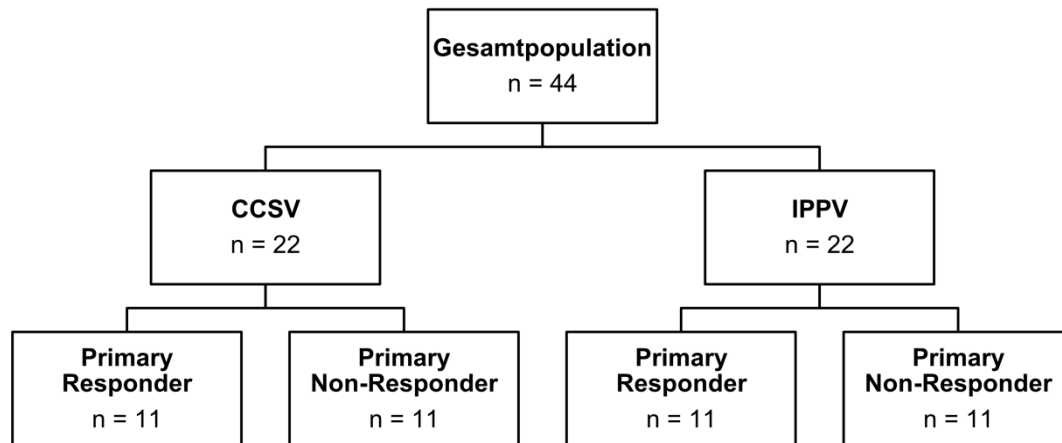


Abb. 8: Verteilung von Primary Respondern und Primary Non-Respondern in den beiden Studiengruppen.

3.3 Auswertung

3.3.1 Gesamtpopulation

Bei Betrachtung aller Versuchstiere konnte über den Reanimationsverlauf bis zur Blutgasanalyse bzw. Vitalwertdokumentation zum Zeitpunkt $t = 12$ min in beiden Studiengruppen ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. Auf Seiten der CCSV-Gruppe fiel dieser signifikant höher aus ($p = 0,019$). Auch war hier der Absolutwert des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Weiterhin war der Absolutwert des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) auf Seiten der CCSV-Gruppe signifikant höher als bei der IPPV-Gruppe. Für alle weiteren Parameter ergaben sich zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Eine tabellarische Übersicht über sämtliche Absolut- und Differenzwerte innerhalb der Gesamtpopulation liefert Tabelle 6. Abbildungen 9 und 10 stellen die Verteilung der Absolut- bzw. Differenzwerte von CaO_2 in beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation anhand von Boxplots dar. Die Boxplots in Abbildung 11 zeigen in gleicher Weise die Verteilung der Absolutwerte von CvO_2 .

Tab. 6: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt t = 12 min für die Gesamtpopulation (n = 44) – aufgeteilt nach Beatmungsform

	CCSV	IPPV	p-Wert
CaO₂ Abso [ml/l]			
Median	165,76	143,65	,003
Q _{0,25} /Q _{0,75}	149,22/171,78	127,55/155,35	
Min/Max	103,76/182,65	109,5/169,31	
CaO₂ Diff [ml/l]			
Median	27,02	14,76	,019
Q _{0,25} /Q _{0,75}	14,97/42,57	-10,18/23,87	
Min/Max	-34,49/46,72	-22,57/39,17	
DO₂ Abso [ml/min]			
Median	188,10	189,72	,961
Q _{0,25} /Q _{0,75}	154,78/309,04	151,89/250,56	
Min/Max	45,06/917,35	107,6/467,31	
DO₂ Diff [ml/min]			
Median	-297,98	-211,11	,052
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-404,71/-241,56	-324,69/-135,82	
Min/Max	-543,51/272,91	-476,8/-28,06	
DO₂I Abso [ml/min/kg]			
Median	5,70	5,96	,568
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4,45/9,11	5,06/7,19	
Min/Max	1,62/22,21	2,88/14,51	
DO₂I Diff [ml/min/kg]			
Median	-9,59	-7,21	,132
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-12/-7,57	-10,05/-4,41	
Min/Max	-15,62/6,61	-15,18/-0,75	
CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	45,08	33,79	,046
Q _{0,25} /Q _{0,75}	32,33/55,49	21,68/41,57	
Min/Max	17,47/68,7	17,9/55,5	
CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-47,38	-56,16	,28
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-59,04/-36,62	-68,83/-43,95	
Min/Max	-85,48/-13,15	-91,81/-13,97	
avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	114,25	107,29	,313
Q _{0,25} /Q _{0,75}	96,63/131,79	91,19/124,18	
Min/Max	86,29/145,15	83,58/134,83	
avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	74,33	66,13	,121
Q _{0,25} /Q _{0,75}	59,55/84,9	50,98/79,96	
Min/Max	22,67/101,59	27,8/96,76	

VO₂ Abso [ml/min]

Median	130,43	138,15	,697
Q _{0,25} /Q _{0,75}	106,24/215,25	119,83/172,19	
Min/Max	37,58/577,43	89,96/306,86	

VO₂ Diff [ml/min]

Median	4,55	8,62	,528
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-55,53/46,29	-46,4/82,73	
Min/Max	-155,61/401,55	-129,81/139,75	

VO₂I Abso [ml/min/kg]

Median	3,89	4,54	,375
Q _{0,25} /Q _{0,75}	3,21/6,09	3,79/5,68	
Min/Max	1,35/13,98	2,47/9,53	

VO₂I Diff [ml/min/kg]

Median	0,14	0,33	,528
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-1,79/1,32	-1,35/2,37	
Min/Max	-4,24/9,72	-4,92/4,23	

O₂ER Abso [%]

Median	72,06	75,46	,126
Q _{0,25} /Q _{0,75}	63,06/80,41	69,81/83,68	
Min/Max	57,63/84,55	64,8/86,46	

O₂ER Diff [%]

Median	42,24	43,6	,644
Q _{0,25} /Q _{0,75}	33,09/52,13	39,53/51,58	
Min/Max	18,17/60,72	14,59/66,63	

HZV Abso [l/min]

Median	1,10	1,40	,152
Q _{0,25} /Q _{0,75}	0,92/1,83	1,13/1,72	
Min/Max	0,43/5	0,7/2,97	

HZV Diff [l/min]

Median	-2,4	-1,58	,053
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-3,25/-2,02	-2,73/-1,26	
Min/Max	-4,23/0,7	-4,03/0,7	

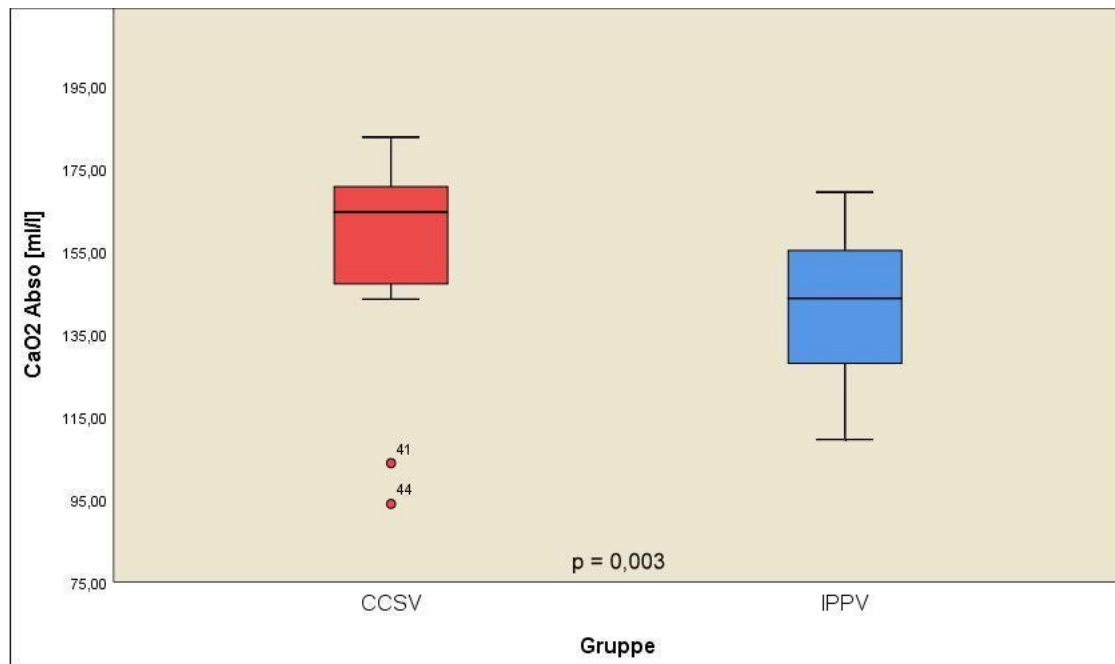


Abb. 9: Verteilung der Absolutwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2 \text{ Abso}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,003$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).

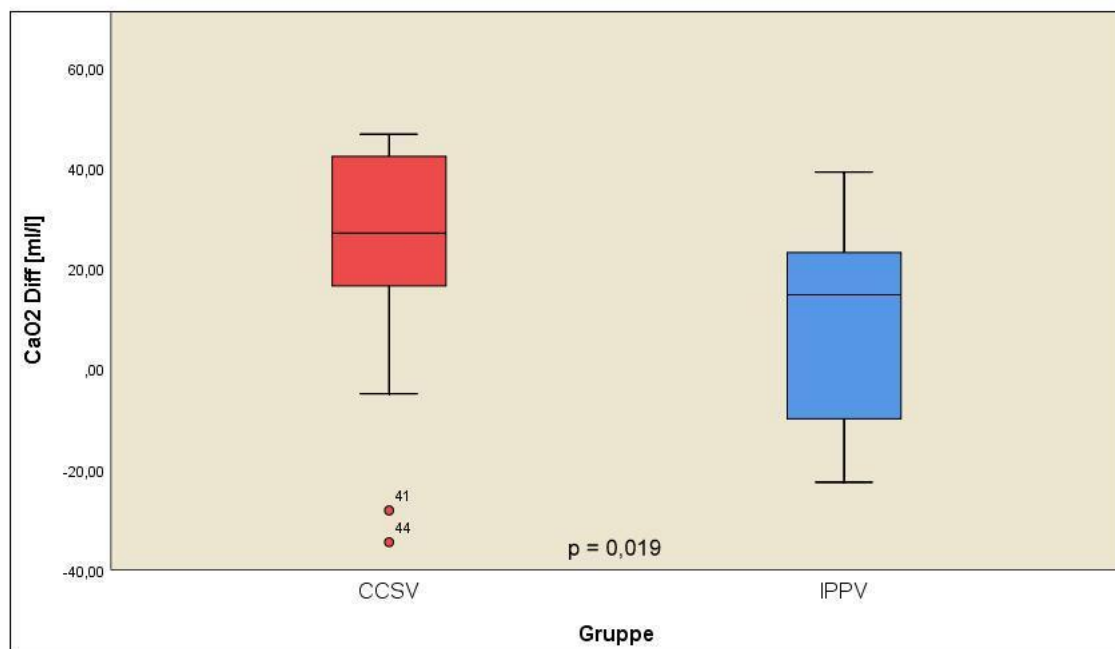


Abb. 10: Verteilung der Differenzwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2 \text{ Diff}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,019$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).

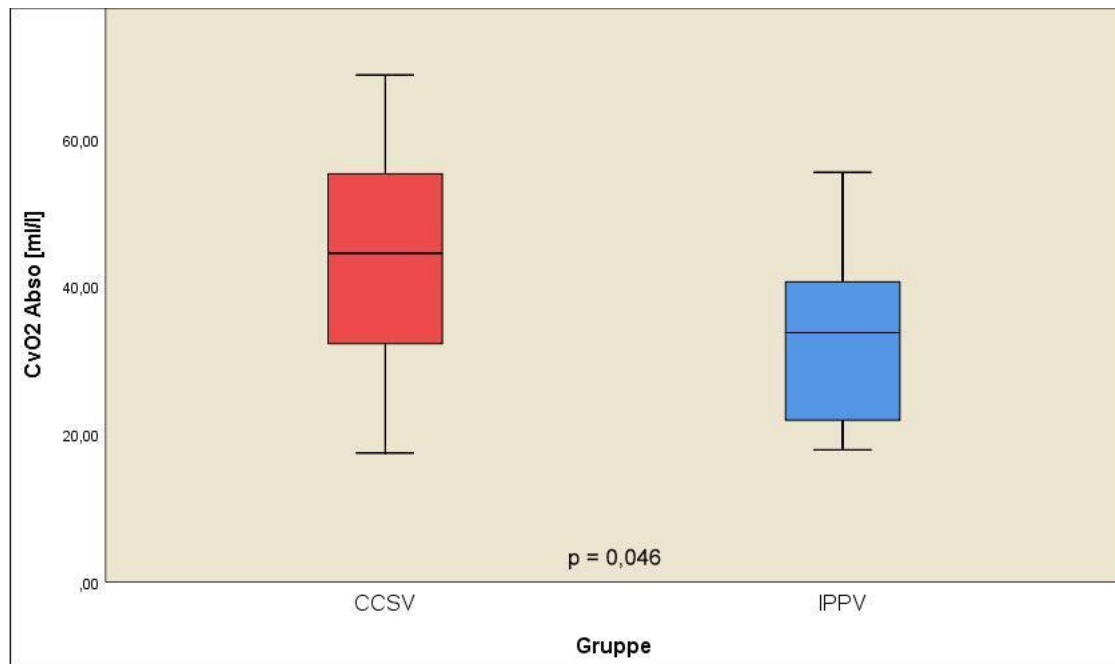


Abb. 11: Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2 \text{ Abso}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,046$) – dargestellt als Boxplots.

3.3.2 Primary Responder

In der Subpopulation der 22 Tiere mit einem ROSC nach der ersten Defibrillation konnte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) sowie der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2) im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. In beiden Fällen waren die Veränderungen auf Seiten der CCSV-Tiere signifikant höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,005$). Darüber hinaus wiesen die Tiere der CCSV-Gruppe auch bei Betrachtung der Absolutwerte einen signifikant höheren arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) auf als die Tiere der Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Die Veränderungen der weiteren Parameter wiesen beim Vergleich der beiden Studiengruppen in dieser Betrachtung keine signifikanten Unterschiede auf.

Eine Übersicht über die Absolut- und Differenzwerte innerhalb der Subpopulation der Primary Responder liefert Tabelle 7. Die Boxplots in Abbildung 12 veranschaulicht die Verteilung der Absolutwerte von CaO_2 innerhalb der Studiengruppen. Die Abbildungen 13 und 14 stellen in gleicher Weise die Verteilung der Differenzwerte von CaO_2 und avDO_2 dar.

Tab. 7: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt t = 12 min für die Subpopulation der Primary Responder (n = 22) – aufgeteilt nach Beatmungsform

	CCSV	IPPV	p-Wert
CaO₂ Abso [ml/l]			
Median	163,24	146,73	,01
Q _{0,25} /Q _{0,75}	151,43/172,88	134,19/158,07	
Min/Max	143,45/182,65	111,5/167,63	
CaO₂ Diff [ml/l]			
Median	32,78	15,68	,007
Q _{0,25} /Q _{0,75}	24,25/45,82	4,91/23,16	
Min/Max	-4,95/46,92	-12,95/34,05	
DO₂ Abso [ml/min]			
Median	190,43	204,23	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	160,23/561,74	159,61/247,38	
Min/Max	153,29/917,35	119,39/467,31	
DO₂ Diff [ml/min]			
Median	-256,44	-185,28	,3
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-387,47/101,93	-284,57/-138,44	
Min/Max	-443,06/272,91	-364,94/-107,96	
DO₂I Abso [ml/min/kg]			
Median	6,28	6,76	,847
Q _{0,25} /Q _{0,75}	5,16/17,55	5,18/7,07	
Min/Max	4,49/22,21	3,99/14,51	
DO₂I Diff [ml/min/kg]			
Median	-8,96	-7,1	,401
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-12,25/3,06	-9,01/-4,55	
Min/Max	-13,86/6,61	-11,85/-3,35	
CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	49,63	39,22	,151
Q _{0,25} /Q _{0,75}	39,19/67,27	34,2/51,62	
Min/Max	29,78/68,7	21,92/55,5	
CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-42,8	-52,91	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-53,21/-34,39	-57,45/-28,49	
Min/Max	-78,8/-28,61	-74,23/-13,97	
avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	107,94	103,22	,401
Q _{0,25} /Q _{0,75}	96,12/123,25	89,97/116,02	
Min/Max	94,95/145,15	89,38/123,84	
avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	76,09	62,36	,005
Q _{0,25} /Q _{0,75}	70,92/82,7	51,65/72,06	
Min/Max	60,3/96,73	27,8/83,06	

VO₂ Abso [ml/min]

Median	141,07	138,44	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	116,62/342,42	116,78/163,99	
Min/Max	102,86/577,43	89,96/306,86	

VO₂ Diff [ml/min]

Median	30,16	12,82	,519
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4,55/240,41	-57,03/66,02	
Min/Max	-155,61/401,55	-64,75/122,48	

VO₂I Abso [ml/min/kg]

Median	4,66	4,6	,699
Q _{0,25} /Q _{0,75}	3,79/10,7	3,78/5,39	
Min/Max	2,88/13,98	3,21/9,53	

VO₂I Diff [ml/min/kg]

Median	0,94	0,51	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	0,14/7,22	-1,65/2,19	
Min/Max	-4,24/9,72	-2,54/4,11	

O₂ER Abso [%]

Median	66,27	69,83	,27
Q _{0,25} /Q _{0,75}	62,42/74,44	66/77,71	
Min/Max	57,63/82,94	64,8/80,46	

O₂ER Diff [%]

Median	42,24	40,59	,401
Q _{0,25} /Q _{0,75}	33,36/52,03	30,14/43,66	
Min/Max	32,64/54,43	14,59/51,11	

HZV Abso [l/min]

Median	1,23	1,33	,898
Q _{0,25} /Q _{0,75}	1,07/3,37	1,13/1,87	
Min/Max	0,93/5	0,87/2,97	

HZV Diff [l/min]

Median	-2,4	-1,5	,243
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-3,3/-0,43	-2,17/-1,27	
Min/Max	-3,87/0,7	-3,03/-0,93	

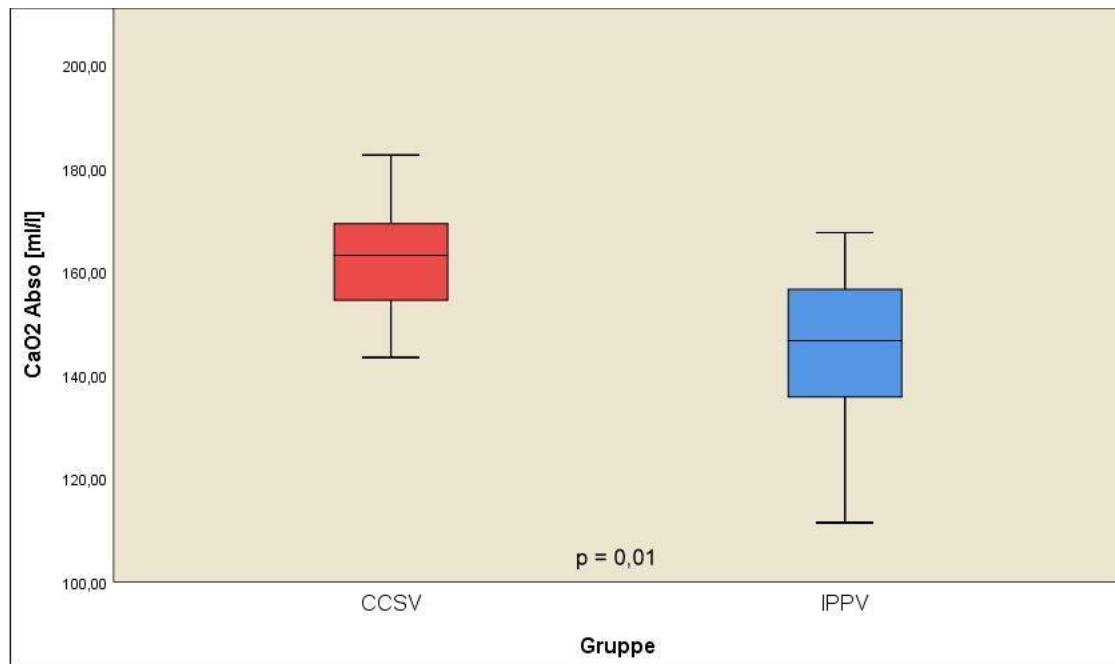


Abb. 12: Verteilung der Absolutwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2 \text{ Abso}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,01$) – dargestellt als Boxplots.

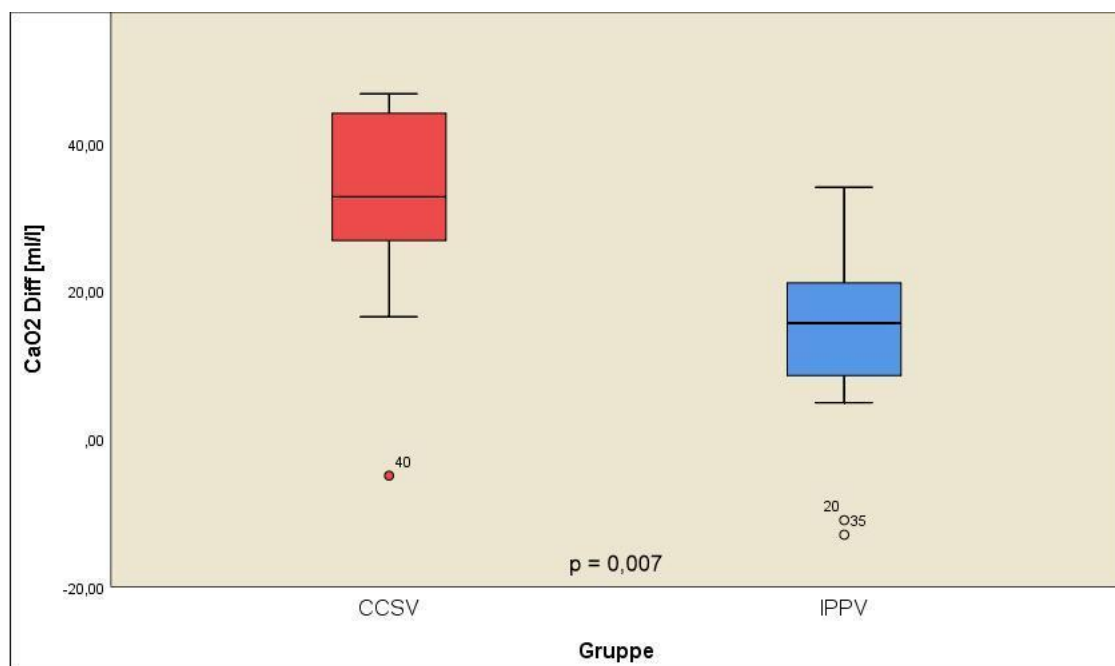


Abb. 13: Verteilung der Differenzwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2 \text{ Diff}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,007$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).

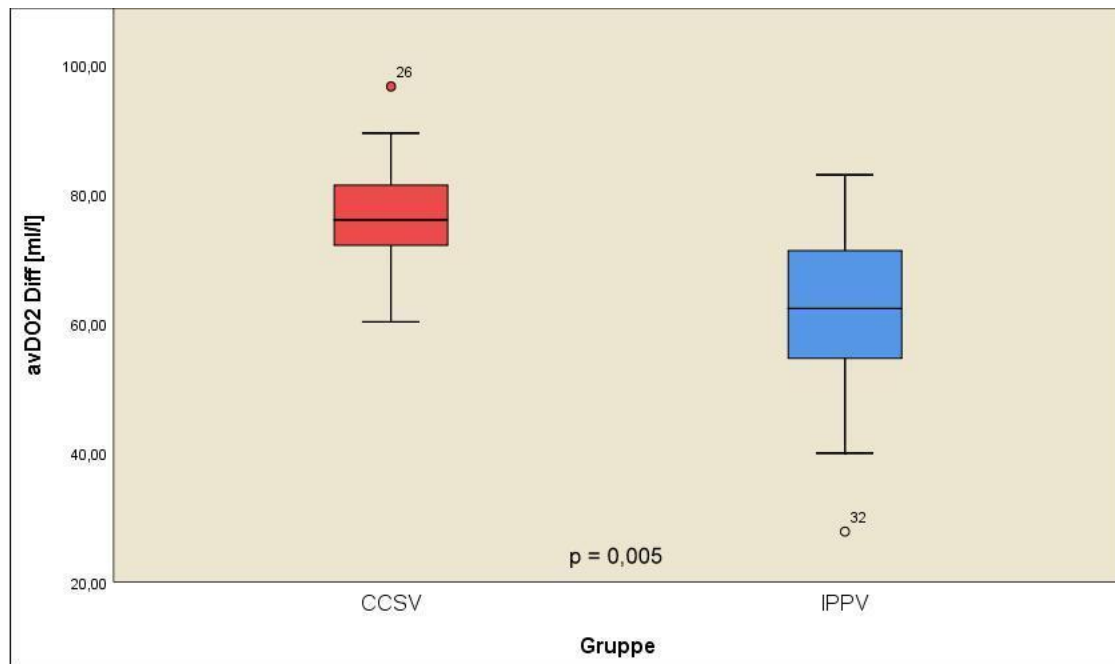


Abb. 14: Verteilung der Differenzwerte der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2 \text{ Diff}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,005$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).

3.3.3 Primary Non-Responder

In der Subpopulation der 22 Tiere, die auf die Defibrillation zum Zeitpunkt $t = 13 \text{ min}$ nicht mit einer Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität reagierten, konnte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ zwischen den beiden Studiengruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Sauerstoffaufnahme (VO_2) festgestellt werden. VO_2 sank in der Interventionsgruppe unter CCSV-Beatmung ab, während in der Kontrollgruppe unter IPPV-Beatmung ein Anstieg zu verzeichnen war ($p = 0,043$). Bei Betrachtung der zugehörigen Absolutwerte ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Selbiges gilt für die Absolut- und Differenzwerte der weiteren Parameter.

Tabelle 8 fasst sämtliche Absolut- und Differenzwerte der Subpopulation zusammen. Boxplots stellen nachfolgend die Verteilung der Differenzwerte von VO_2 in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Non-Responder dar (Abbildung 15).

Tab. 8: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt t = 12 min für die Subpopulation der Primary Non-Responder (n = 22) – aufgeteilt nach Beatmungsform

	CCSV	IPPV	p-Wert
CaO₂ Abso [ml/l]			
Median	167,65	140,8	,116
Q _{0,25} /Q _{0,75}	146,3/171,78	118,03/152,55	
Min/Max	103,76/176	109,5/169,31	
CaO₂ Diff [ml/l]			
Median	20,26	3,95	,478
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4,08/27,26	-11,48/32,45	
Min/Max	-34,49/44,01	-22,57/39,17	
DO₂ Abso [ml/min]			
Median	158,92	175,64	,468
Q _{0,25} /Q _{0,75}	87,26/228,12	150,46/260,09	
Min/Max	45,06/413,6	107,6/331,08	
DO₂ Diff [ml/min]			
Median	-312,14	-220,59	,099
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-424,16/-277,62	-400,76/-126,97	
Min/Max	-543,51/-229,44	-476,8/-28,06	
DO₂I Abso [ml/min/kg]			
Median	4,47	5,77	,251
Q _{0,25} /Q _{0,75}	2,82/7,33	4,57/7,56	
Min/Max	1,62/11,33	2,88/10,12	
DO₂I Diff [ml/min/kg]			
Median	-9,71	-7,58	,251
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-11,39/-7,93	-13,47/-3,57	
Min/Max	-15,62/-7,24	-15,18/-0,75	
CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	36,26	24,98	,101
Q _{0,25} /Q _{0,75}	26,77/47,23	19,18/33,37	
Min/Max	17,47/55,67	17,9/40,68	
CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-56,1	-65,04	,3
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-73,03/-41,53	-71,54/-54,91	
Min/Max	-85,48/-13,15	-91,81/-21,42	
avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	127,1	120,86	,478
Q _{0,25} /Q _{0,75}	98,57/133,81	91,6/126,97	
Min/Max	86,29/143,21	83,58/134,83	
avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	63,59	69,55	,949
Q _{0,25} /Q _{0,75}	55,83/92,32	48,97/86,71	
Min/Max	22,67/101,59	45/96,76	

VO₂ Abso [ml/min]

Median	118,27	131,75	,282
Q _{0,25} /Q _{0,75}	66,29/181,36	120,52/196,78	
Min/Max	37,58/258,24	92,04/273,74	

VO₂ Diff [ml/min]

Median	-47,07	4,41	,043
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-91,64/-3,87	-35,42/100,38	
Min/Max	-142,2/118,04	-129,81/139,75	

VO₂I Abso [ml/min/kg]

Median	3,51	4,48	,085
Q _{0,25} /Q _{0,75}	2,2/5,51	3,79/5,72	
Min/Max	1,35/7,25	2,47/8,37	

VO₂I Diff [ml/min/kg]

Median	-1,42	0,15	,061
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-2,99/-0,2	-1,27/2,92	
Min/Max	-3,98/3,32	-4,92/4,23	

O₂ER Abso [%]

Median	78,46	83,59	,099
Q _{0,25} /Q _{0,75}	69,92/82,14	75,21/85,87	
Min/Max	61,66/84,55	70,64/86,46	

O₂ER Diff [%]

Median	39,76	47,9	,282
Q _{0,25} /Q _{0,75}	30,57/57,39	41,46/58,05	
Min/Max	18,17/60,72	20,53/66,63	

HZV Abso [l/min]

Median	0,94	1,47	,072
Q _{0,25} /Q _{0,75}	0,58/1,33	1,07/1,67	
Min/Max	0,43/2,87	0,7/2,17	

HZV Diff [l/min]

Median	-2,48	-1,63	,132
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-3,34/-2,08	-3,1/-1,23	
Min/Max	-4,23/-1,7	-4,03/-0,4	

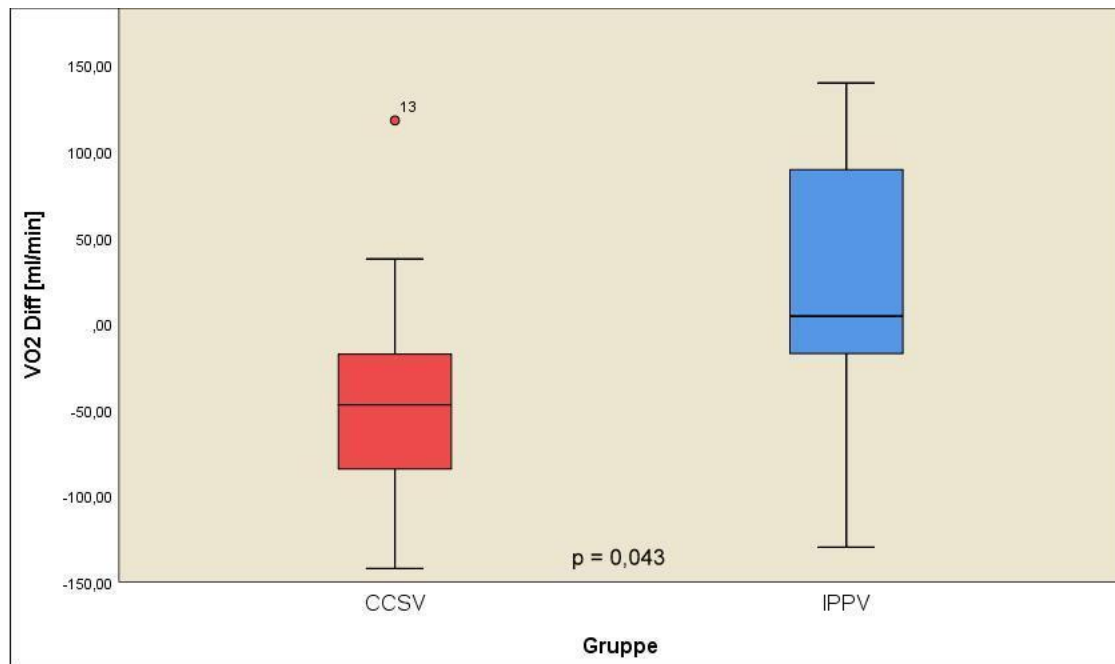


Abb. 15: Verteilung der Differenzwerte der Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ Diff}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Non-Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,043$) – dargestellt als Boxplots (* bezeichnet Ausreißer).

3.4 Primary Responder vs. Primary Non-Responder

Zum Vergleich der beiden Subpopulationen miteinander wurden die im Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ erfolgten Veränderungen bei den Tieren, welche als Folge der ersten Defibrillation zum Zeitpunkt $t = 13 \text{ min}$ einen ROSC erfahren haben (Primary Responder), den Veränderungen bei den Primary Non-Responder, das heißt jenen Tieren, bei welchen auf die besagte Defibrillation hin keine Wiederkehr spontaner Kreislauftätigkeit eintrat, gegenübergestellt. Beide Subpopulationen wurden sowohl unabhängig vom Beatmungsverfahren als auch separat für jedes der beiden Beatmungsverfahren verglichen.

3.4.1 Unabhängig vom Beatmungsverfahren

Unter Einbeziehung aller 44 Versuchstiere und unabhängig vom verwendeten Beatmungsverfahren konnte bei den Primary Non-Respondern eine signifikant größere Absenkung des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) unter Reanimation im Vergleich zu den Primary Respondern gefunden werden ($p = 0,026$). Auch bei Betrachtung der Absolutwerte zeigten die Primary Non-Responder einen signifikant geringeren CvO_2 ($p = 0,001$).

Bei reiner Betrachtung der Absolutwerte kam außerdem eine signifikant höhere Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) auf Seiten der Primary Non-Responder zur Darstellung ($p = 0,001$). Gegenläufig verhält sich der Sauerstoffangebotsindex (DO_2I). Hier wiesen die Primary Non-Responder signifikant geringere Werte auf ($p = 0,036$).

Für alle weiteren Parameter traten keine signifikanten Unterschiede zu Tage.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die jeweiligen Absolut- und Differenzwerte in beiden Subpopulationen. In den Abbildungen 16 und 17 stellen Boxplots die Verteilung der Absolut- bzw. Differenzwerte von CvO_2 in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren dar. In gleicher Weise erfolgt in den Abbildungen 18 und 19 die Darstellung für die Absolutwerte von O_2ER bzw. DO_2I .

Tab. 9: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) – aufgeteilt nach Subpopulation

	Primary Responder	Primary Non-Responder	p-Wert
CaO_2 Abso [ml/l]			
Median	156,46	151,3	,36
$Q_{0,25}/Q_{0,75}$	143,33/165,78	127,2/168,97	
Min/Max	111,5/182,65	103,76/176	
CaO_2 Diff [ml/l]			
Median	23,7	18,71	,146
$Q_{0,25}/Q_{0,75}$	13,45/33,23	-10,31/28,56	
Min/Max	-12/95/46,72	-28,17/44,01	
DO_2 Abso [ml/min]			
Median	200,16	167,94	,065
$Q_{0,25}/Q_{0,75}$	160,08/300,31	135,77/235,96	
Min/Max	119,39/917,35	45,06/413,6	
DO_2 Diff [ml/min]			
Median	-225,61	-289,75	,159
$Q_{0,25}/Q_{0,75}$	-353,7/-135,82	-409,46/-214,15	
Min/Max	-443,06/272,91	-543,51/28,06	

DO₂I_{Abso} [ml/min/kg]			
Median	6,47	5,31	,036
Q _{0,25} /Q _{0,75}	5,18/9,54	4,02/7,12	
Min/Max	3,99/22,21	1,62/11,33	

DO₂I_{Diff} [ml/min/kg]			
Median	-7,64	-9,56	,215
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-10,5/-4,41	-11,57/-6,8	
Min/Max	-13,86/6,61	-15,62/-0,75	

CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	45,68	30,28	,001
Q _{0,25} /Q _{0,75}	34,96/55,36	20,45/38,89	
Min/Max	21,92/68,7	17,47/55,67	

CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-46,17	-57,43	,026
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-55,65/-33,48	-71,91/-44,55	
Min/Max	-78,8/-13,97	-91,81/-13,15	

avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	104,85	124,08	,222
Q _{0,25} /Q _{0,75}	95,74/116,1	93,92/130,69	
Min/Max	89,38/145,15	83,58/143,21	

avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	71,49	69,27	,944
Q _{0,25} /Q _{0,75}	59,85/79,99	52,64/87,67	
Min/Max	27,8/96,73	45/101,59	

VO₂ Abso [ml/min]			
Median	139,76	126,92	,331
Q _{0,25} /Q _{0,75}	116,74/188,68	107,23/179,87	
Min/Max	89,96/577,43	37,58/273,74	

VO₂ Diff [ml/min]			
Median	21,49	-17,69	,206
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-51,64/73,36	-52,12/58,04	
Min/Max	-155,61/401,55	-142,20/139,75	

VO₂I_{Abso} [ml/min/kg]			
Median	4,64	3,89	,177
Q _{0,25} /Q _{0,75}	3,79/5,96	3,24/5,69	
Min/Max	2,88/13,98	1,35/8,37	

VO₂I_{Diff} [ml/min/kg]			
Median	0,72	-0,61	,181
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-1,58/2,38	-1,56/1,59	
Min/Max	-4,24/9,72	-4,92/4,23	

O₂ER_{Abso} [%]			
Median	69,79	80,86	,001
Q _{0,25} /Q _{0,75}	64,41/75,89	72,89/84,26	
Min/Max	57,63/82,94	61,66/86,46	
O₂ER_{Diff} [%]			
Median	41,12	46,34	,109
Q _{0,25} /Q _{0,75}	33,23/47,57	35,63/57,56	
Min/Max	14,59/54,43	18,17/66,63	
HZV_{Abso} [l/min]			
Median	1,3	1,13	,135
Q _{0,25} /Q _{0,75}	1,12/1,9	0,89/1,6	
Min/Max	0,87/5	0,43/2,87	
HZV_{Diff} [l/min]			
Median	-2,15	-2,17	,313
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-2,72/-1,25	-3,15/-1,58	
Min/Max	-3,87/0,7	-4,23/-0,4	

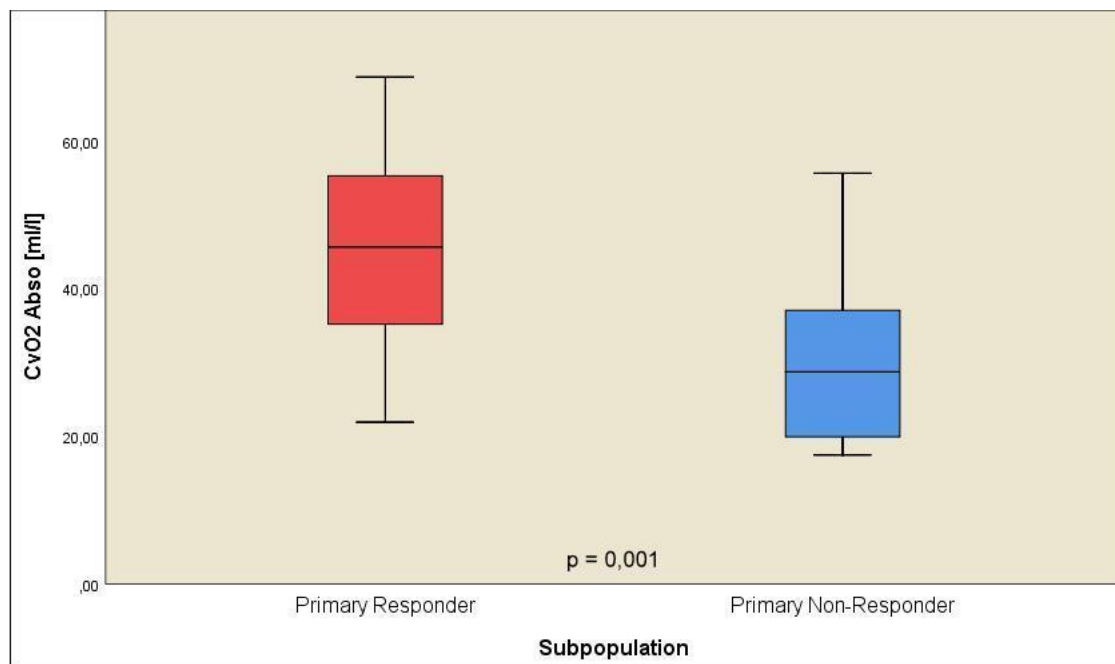


Abb. 16: Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO₂ Abso) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren (n = 44) bis zum Zeitpunkt t = 12 min (p = 0,001) – dargestellt als Boxplots.

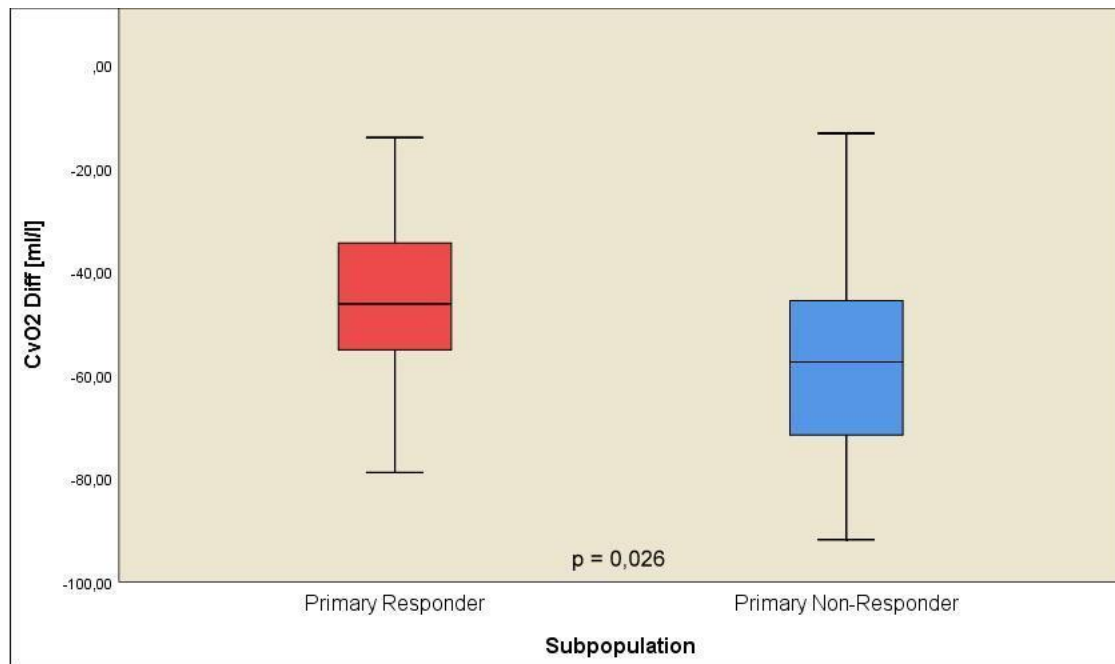


Abb. 17: Verteilung der Differenzwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($CvO_2 \text{ Diff}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,026$) – dargestellt als Boxplots.

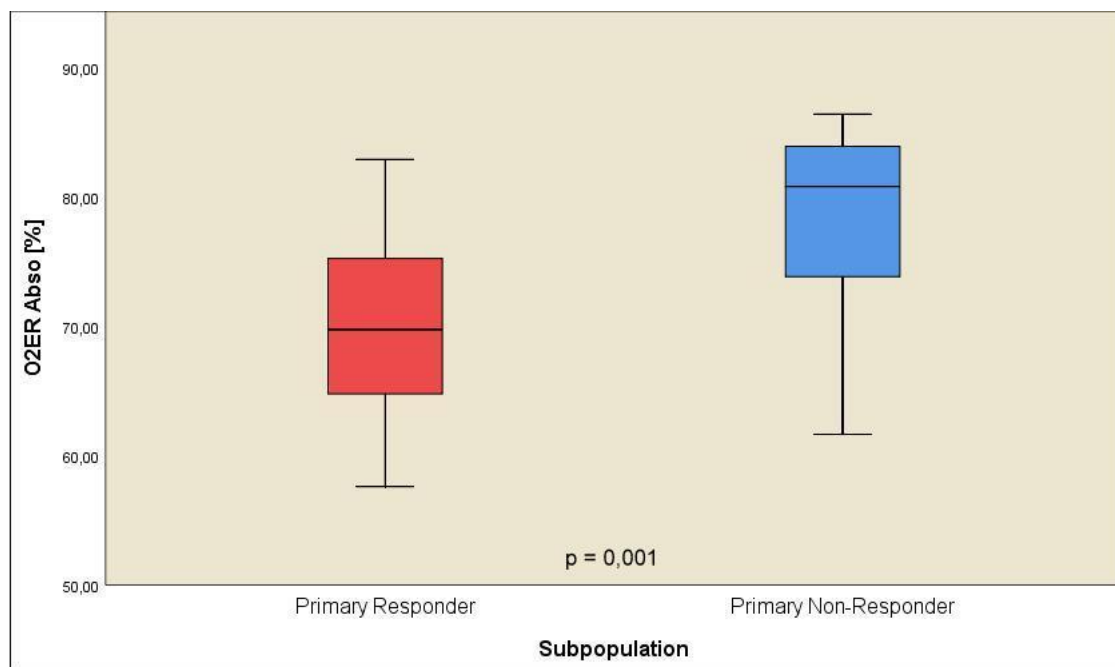


Abb. 18: Verteilung der Absolutwerte der Sauerstoffextraktionsrate ($O_2ER \text{ Abso}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,001$) – dargestellt als Boxplots.

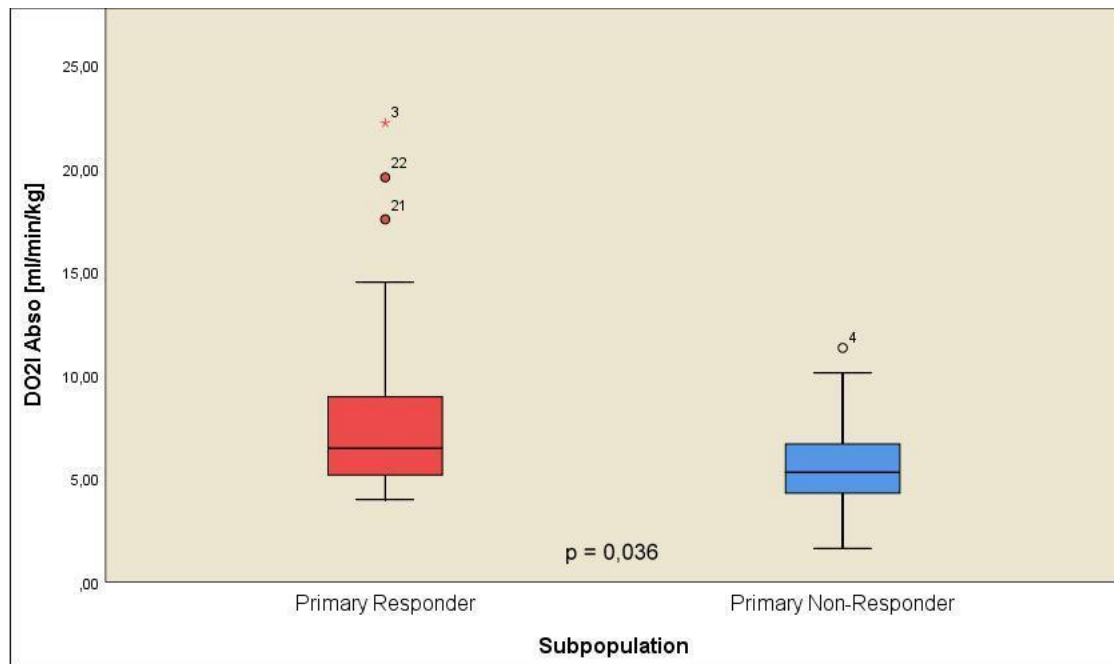


Abb. 19: Verteilung der Absolutwerte des Sauerstoffangebotsindex (DO_2I_{Abso}) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,036$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer, * bezeichnet Extremausreißer).

3.4.2 Interventionsgruppe (CCSV)

Vergleicht man die Absolutwerte der Primary Responder und Primary Non-Responder innerhalb der 22 Tiere umfassenden Interventionsgruppe, so lässt sich feststellen, dass die Primary Responder jeweils signifikant höhere Werte für den Sauerstoffangebotsindex (DO_2I) ($p = 0,043$), den venösen Sauerstoffgehalt (CvO_2) ($p = 0,028$) sowie das Herzzeitvolumen (HZV) ($p = 0,029$) aufweisen. Bei Betrachtung der Differenzwerte lassen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subpopulationen feststellen.

Tabelle 10 fasst die Veränderungen unter Reanimation bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV) zusammen. Die entsprechende Verteilung der Absolutwerte von DO_2I , CvO_2 und HZV ist anschließend in den Abbildungen 20, 21 und 22 als Boxplots dargestellt.

Tab. 10: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt t = 12 min für die Interventionsgruppe (CCSV, n = 22) – aufgeteilt nach Subpopulation

	Primary Responder	Primary Non-Responder	p-Wert
CaO₂ Abso [ml/l]			
Median	163,24	167,65	,797
Q _{0,25} /Q _{0,75}	151,43/172,88	146,3/171,78	
Min/Max	143,45/182,65	103,76/176	
CaO₂ Diff [ml/l]			
Median	32,78	20,26	,056
Q _{0,25} /Q _{0,75}	24,25/45,82	4,08/27,26	
Min/Max	-4,95/46,72	-28,17/44,01	
DO₂ Abso [ml/min]			
Median	190,43	158,92	,099
Q _{0,25} /Q _{0,75}	160,23/561,74	87,26/228,12	
Min/Max	153,29/917,35	45,06/413,6	
DO₂ Diff [ml/min]			
Median	-256,44	-312,14	,349
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-387,47/101,93	-424,16/-277,62	
Min/Max	-443,06/272,91	-543,51/229,44	
DO₂I Abso [ml/min/kg]			
Median	6,28	4,47	,043
Q _{0,25} /Q _{0,75}	5,16/17,55	2,82/7,33	
Min/Max	4,49/22,21	1,62/11,33	
DO₂I Diff [ml/min/kg]			
Median	-8,96	-9,71	,654
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-12,25/3,06	-11,39/-7,93	
Min/Max	-13,86/6,61	-15,62/-7,24	
CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	49,63	36,26	,028
Q _{0,25} /Q _{0,75}	39,19/67,27	26,77/47,23	
Min/Max	29,78/68,7	17,47/55,67	
CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-42,8	-56,1	,171
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-53,21/-34,39	-73,03/-41,53	
Min/Max	-78,8/-28,61	-85,48/-13,15	
avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	107,94	127,1	,562
Q _{0,25} /Q _{0,75}	96,12/123,25	98,57/133,81	
Min/Max	94,95/145,15	86,29/143,21	
avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	76,09	63,59	,401
Q _{0,25} /Q _{0,75}	70,92/82,7	55,83/92,34	
Min/Max	60,3/96,73	45,61/101,59	

VO₂ Abso [ml/min]

Median	141,07	118,27	,173
Q _{0,25} /Q _{0,75}	116,62/342,42	66,29/181,36	
Min/Max	102,86/577,43	37,58/258/24	

VO₂ Diff [ml/min]

Median	30,16	-47,07	,051
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4,55/240,41	-91,64/-3,87	
Min/Max	-155,61/401,55	-142,2/118,04	

VO₂I Abso [ml/min/kg]

Median	4,66	3,51	,085
Q _{0,25} /Q _{0,75}	3,79/10,7	2,2/5,51	
Min/Max	2,88/13,98	1,35/7,25	

VO₂I Diff [ml/min/kg]

Median	0,94	-1,42	,051
Q _{0,25} /Q _{0,75}	0,14/7,22	-2,99/-0,2	
Min/Max	-4,24/9,72	-3,98/3,32	

O₂ER Abso [%]

Median	66,27	78,46	,072
Q _{0,25} /Q _{0,75}	62,42/74,44	69,92/82,14	
Min/Max	57,63/82,94	61,66/84,55	

O₂ER Diff [%]

Median	42,24	39,76	1
Q _{0,25} /Q _{0,75}	33,36/52,03	30,57/57,39	
Min/Max	32,64/54,43	18,17/60,72	

HZV Abso [l/min]

Median	1,23	0,94	,029
Q _{0,25} /Q _{0,75}	1,07/3,37	0,58/1,33	
Min/Max	0,93/5	0,43/2,87	

HZV Diff [l/min]

Median	-2,4	-2,48	,756
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-3,3/-0,43	-3,34/-2,08	
Min/Max	-3,87/0,7	-4,23/-1,7	

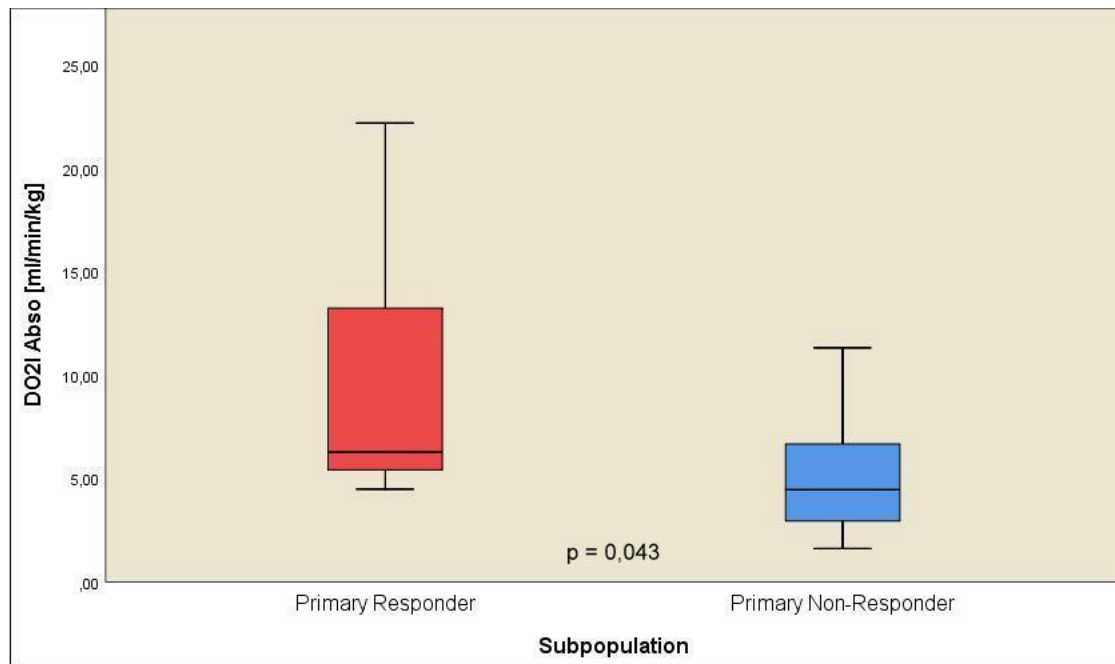


Abb. 20: Verteilung der Absolutwerte des Sauerstoffangebotsindex (DO_2I_{Abso}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,043$) – dargestellt als Boxplots.

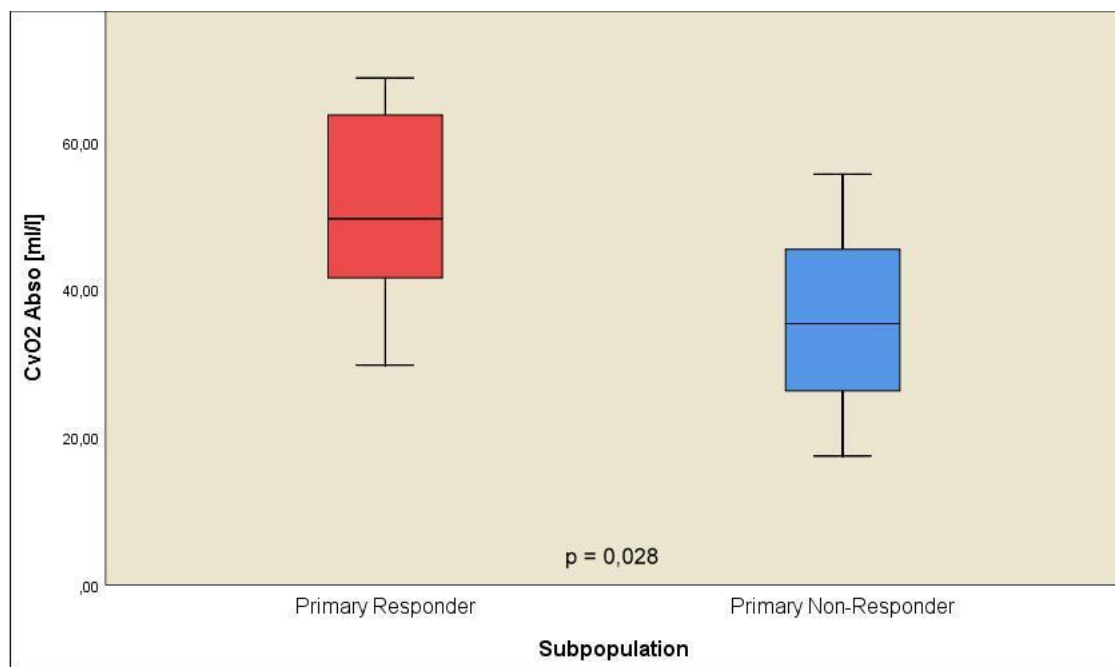


Abb. 21: Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2_{Abso}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,028$) – dargestellt als Boxplots.

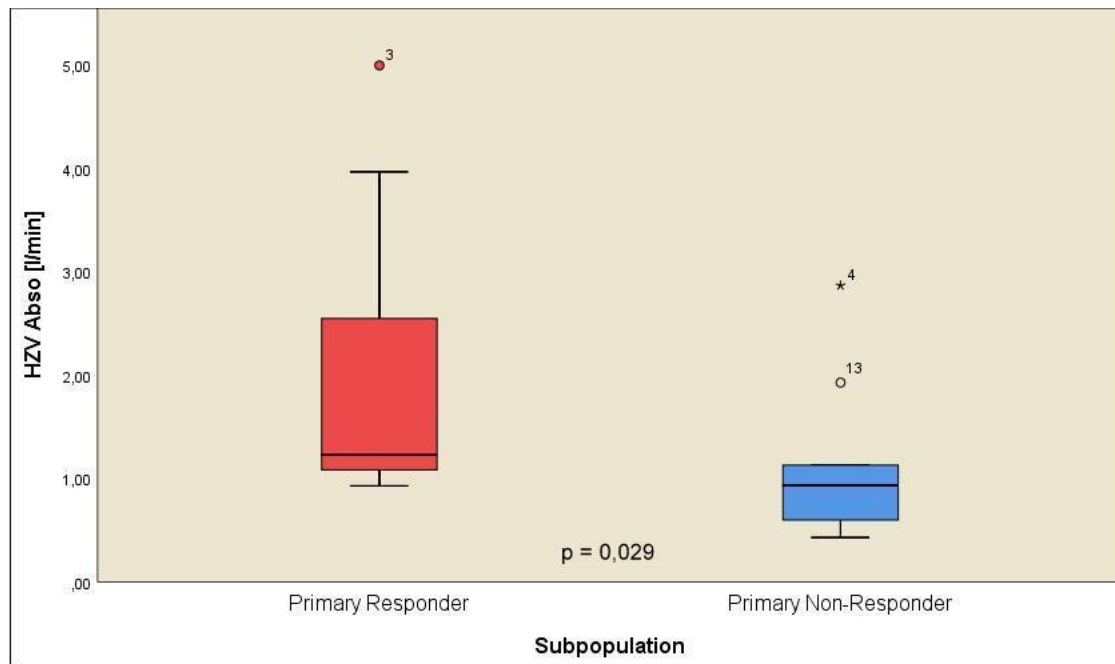


Abb. 22: Verteilung der Absolutwerte des Herzzeitvolumens (HZV_{Abso}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,029$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer, * bezeichnet Extremausreißer).

3.4.3 Kontrollgruppe (IPPV)

Innerhalb der Kontrollgruppe konnte für die Veränderungen der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) unter Reanimation bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min sowohl bei Betrachtung der Absolut- als auch der Differenzwerte ein signifikanter Unterschied zugunsten der Subpopulation der Primary Non-Responder gefunden werden. Bei ihr war die O_2ER höher bzw. stieg stärker an als bei den Primary Respondern ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,028$). Auch waren die Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) in der Subpopulation der Primary Non-Responder signifikant geringer als auf Seiten der Primary Responder ($p = 0,001$).

Für die weiteren Absolut- und Differenzwerte ergaben sich beim Vergleich der Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Eine Zusammenstellung der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf für die beiden Subpopulationen innerhalb Kontrollgruppe liefert Tabelle 11. Die Verteilung der Absolut- und Differenzwerte der O_2ER in den beiden Subpopulationen ist anschließend in den Abbildungen 23 und 24 in Form von Boxplots dargestellt. Abbildung 25 stellt in gleicher Weise die Verteilung der Absolutwerte von CvO_2 dar.

Tab. 11: Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt t = 12 min für die Kontrollgruppe (IPPV, n = 22) – aufgeteilt nach Subpopulation

	Primary Responder	Primary Non-Responder	p-Wert
CaO₂ Abso [ml/l]			
Median	146,73	140,8	,365
Q _{0,25} /Q _{0,75}	134,19/158,07	118,03/152,55	
Min/Max	111,5/167,63	109,5/169,31	
CaO₂ Diff [ml/l]			
Median	15,68	3,95	,652
Q _{0,25} /Q _{0,75}	4,91/23,16	-11,48/32,45	
Min/Max	-12,95/34,04	-22,57/39,17	
DO₂ Abso [ml/min]			
Median	204,23	175,64	,562
Q _{0,25} /Q _{0,75}	159,61/247,38	150,46/260,09	
Min/Max	119,39/467,31	107,6/331,08	
DO₂ Diff [ml/min]			
Median	-185,28	-220,59	,652
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-284,57/-138,44	-400,76/-126,97	
Min/Max	-364,94/-107,96	-476,8/-28,06	
DO₂I Abso [ml/min/kg]			
Median	6,76	5,77	,401
Q _{0,25} /Q _{0,75}	5,18/7,07	4,57/7,56	
Min/Max	3,99/14,51	2,88/10,12	
DO₂I Diff [ml/min/kg]			
Median	-7,1	-7,58	,652
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-9,01/-4,55	-13,47/-3,57	
Min/Max	-11,85/-3,35	-15,18/-0,75	
CvO₂ Abso [ml/l]			
Median	39,22	24,98	,001
Q _{0,25} /Q _{0,75}	34,2/51,62	19,18/33,37	
Min/Max	21,92/55,5	17,9/40,68	
CvO₂ Diff [ml/l]			
Median	-52,91	-65,04	,056
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-57,45/-28,49	-71,54/-54,91	
Min/Max	-74,23/-13,97	-91,81/-21,42	
avDO₂ Abso [ml/l]			
Median	103,22	120,86	,217
Q _{0,25} /Q _{0,75}	89,97/116,02	91,6/126,97	
Min/Max	89,38/123,84	83,58/134,83	
avDO₂ Diff [ml/l]			
Median	62,36	69,55	,3
Q _{0,25} /Q _{0,75}	51,65/72,06	48,97/86,71	
Min/Max	27,8/83,06	45/96,76	

VO₂ Abso [ml/min]

Median	138,44	131,75	1
Q _{0,25} /Q _{0,75}	116,78/163,99	120,52/196,78	
Min/Max	89,96/306,96	92,04/273,74	

VO₂ Diff [ml/min]

Median	12,82	4,41	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-57,03/66,02	-35,42/100,38	
Min/Max	-64,75/122,48	-129,81/139,75	

VO₂I Abso [ml/min/kg]

Median	4,6	4,48	,949
Q _{0,25} /Q _{0,75}	3,78/5,79	3,79/5,72	
Min/Max	3,21/9,53	2,47/8,37	

VO₂I Diff [ml/min/kg]

Median	0,51	-0,15	,748
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-1,65/2,19	-1,27/2,92	
Min/Max	-2,54/4,11	-4,92/4,23	

O₂ER Abso [%]

Median	69,83	83,59	,003
Q _{0,25} /Q _{0,75}	66/77,71	75,21/85,87	
Min/Max	64,8/80,46	70,64/86,46	

O₂ER Diff [%]

Median	40,59	47,9	,028
Q _{0,25} /Q _{0,75}	30,14/43,66	41,46/58,05	
Min/Max	14,59/51,11	20,53/66,63	

HZV Abso [l/min]

Median	1,33	1,47	,949
Q _{0,25} /Q _{0,75}	1,13/1,87	1,07/1,67	
Min/Max	0,87/2,97	0,7/2,17	

HZV Diff [l/min]

Median	-1,5	-1,63	,606
Q _{0,25} /Q _{0,75}	-2,17/-1,27	-3,1/-1,23	
Min/Max	-3,03/-0,93	-4,03/-0,4	

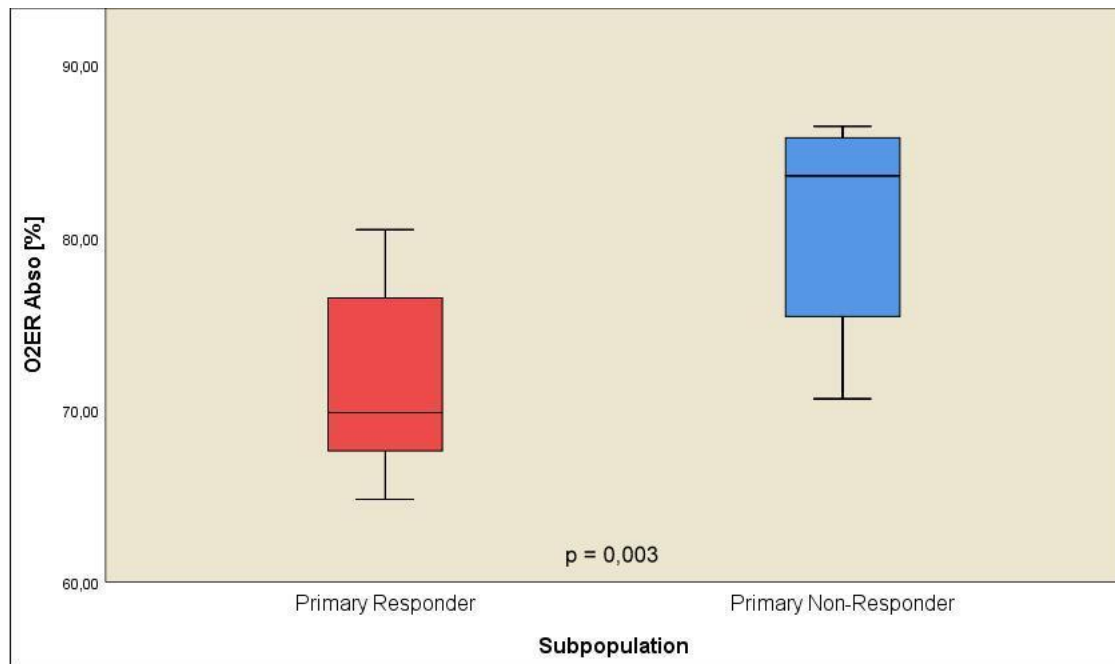


Abb. 23: Vergleich der Verteilung der Absolutwerte der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER_{Abso}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,003$) – dargestellt als Boxplots.

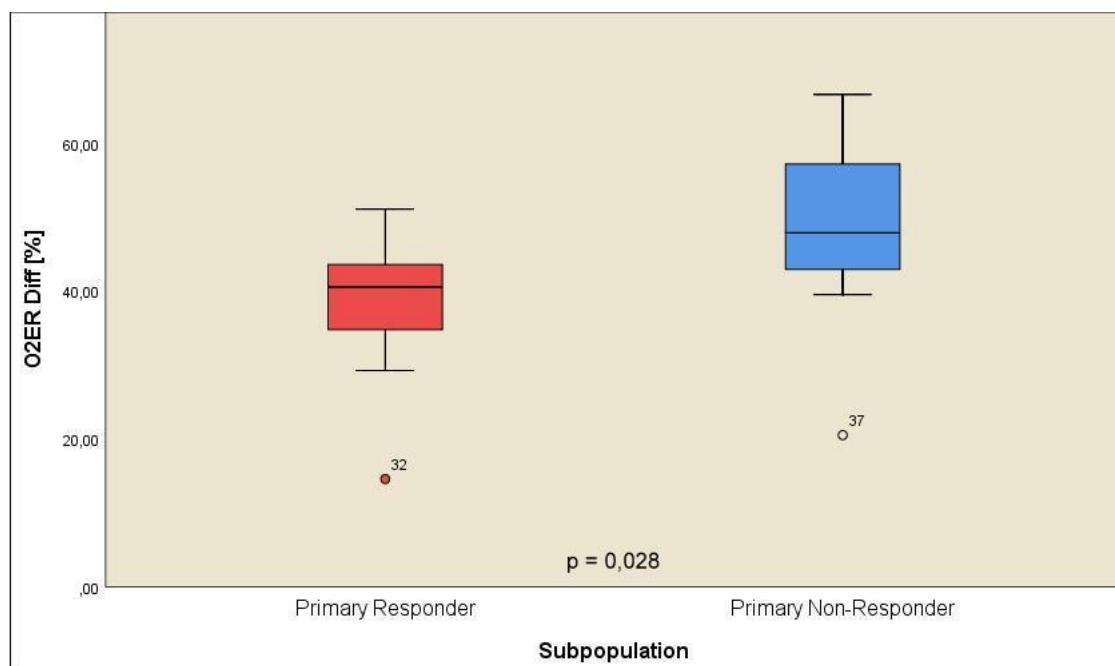


Abb. 24: Vergleich der Verteilung der Differenzwerte der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER_{Diff}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,028$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).

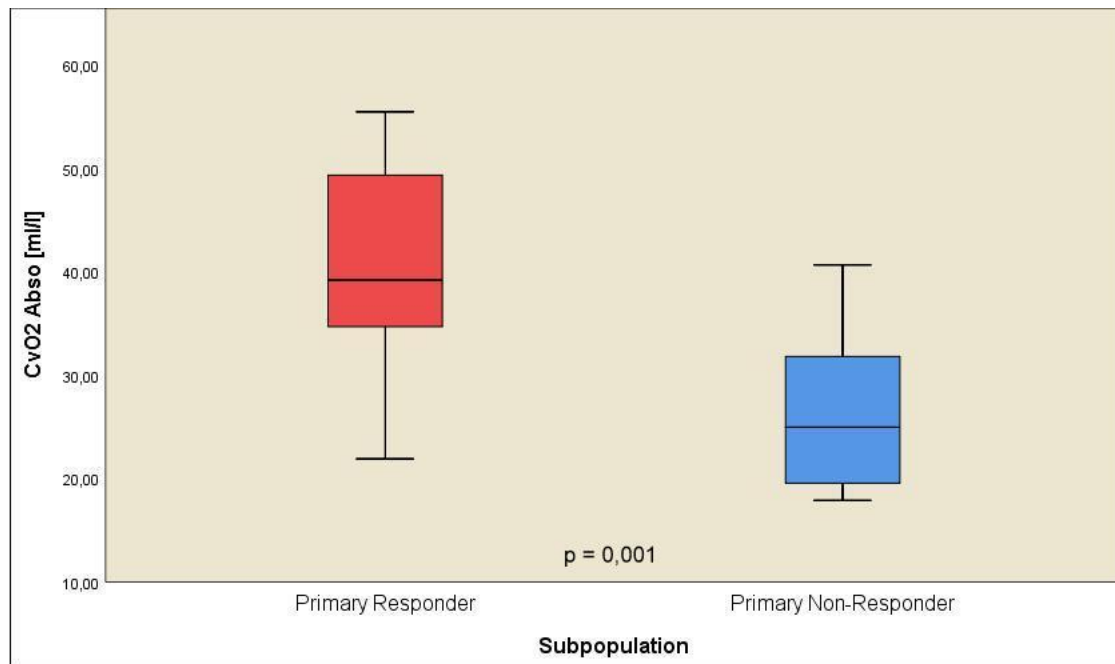


Abb. 25: Vergleich der Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO₂ Abso) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, n = 22) bis zum Zeitpunkt t = 12 min (p = 0,001) – dargestellt als Boxplots.

4 DISKUSSION

4.1 Bewertung und Limitationen des zugrunde liegenden Forschungsprojektes

Im Folgenden sollen Konzeption und Durchführung des Projektes bewertet und dessen Stärken und Schwächen sowie Limitationen mitsamt möglichen störenden Einflüssen herausgearbeitet werden.

4.1.1 Konzeption und Rahmenbedingungen

Bei der zugrunde liegenden Versuchsreihe handelte es sich um einen prospektiven randomisierten und kontrollierten tierexperimentellen Versuchsablauf. Hierbei wurde die Chest Compression Synchronized Ventilation als Verummethode mit der IPPV-Beatmung als Standardverfahren der Beatmung im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation [Deakin et al., 2010] verglichen.

Sämtliche Untersuchungen fanden in den gleichen Räumlichkeiten und – selbstverständlich mit Ausnahme etwaiger Einwegartikel – unter Verwendung der gleichen Interventions-, Kontroll- und Messapparaturen statt. Die durchschnittliche Raumtemperatur während der verschiedenen Untersuchungen unterschied sich zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander.

Als zu untersuchende Parameter dienten ausschließlich objektiv messbare Werte, welche allesamt anhand streng festgelegter Kriterien und mittels apparativer Verfahren beziehungsweise unter Nutzung maschineller laboranalytischer Methoden erhoben wurden. Störende Einflüsse durch Wechsel von Untersuchern oder subjektive Einschätzungen einzelner Parameter können somit ausgeschlossen werden.

Jegliche Experimente – von der Vorbereitung der Tiere bis hin zur abschließenden Dokumentation der Ergebnisse – wurden vom gleichen

Personenkreis durchgeführt, sodass von einer versierten und zwischen den einzelnen Tieren und Gruppen unveränderten Arbeitsweise ausgegangen werden kann.

4.1.2 Studienpopulation

Weil eine Durchführung entsprechender Versuche am Menschen aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich war, wurden die Untersuchungen an Schweinen durchgeführt, da Anatomie und Physiologie ihres Herz-Kreislauf-Systems dem des Menschen in weiten Teilen entsprechen [An et al., 2002; Chinchoy et al., 2000; Hughes, 1986]. Die Verwendung von Schweinen für Experimente zur Reanimation stellt in der medizinischen Wissenschaft ein gängiges Verfahren dar und macht die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Blick auf die Studienpopulation somit auch mit denen anderer Arbeiten vergleichbar.

Bei den verwendeten Versuchstieren waren zwischen beiden Studiengruppen sowohl in Bezug auf das Alter als auch auf das Gewicht und die Körpertemperatur bei Versuchsbeginn keine signifikanten Unterschiede feststellbar, sodass Strukturgleichheit gegeben war.

Limitierend muss festgehalten werden, dass es sich trotz aller Bemühungen, die Untersuchungen und ihre Ergebnisse auf den Menschen übertragbar zu machen, nach wie vor um ein Tierexperiment handelt, sodass die hieraus gewonnen Erkenntnisse nicht bis ins letzte Detail auf den Menschen bezogen werden können. Hierbei spielen in erster Linie auch die unterschiedlichen Ausgangssituationen von Versuchstieren und menschlichen Patienten eine tragende Rolle. Während die Tiere allesamt augenscheinlich gesund und bei ihnen keinerlei Vorerkrankungen anzunehmen waren, liegen dem Herzkreislaufstillstand beim Menschen in der Mehrzahl der Fälle kardiale Ursachen zugrunde [Berdowski et al., 2010; Gräsner et al., 2012; Lim et al., 2011; Meyer et al., 2012], deren Koexistenz mit weiteren relevanten Vorerkrankungen möglich ist. Eine Limitation der durch die Intervention bewirkten Effekte wäre beim Menschen daher bei Vorliegen besagter

Vorerkrankungen – neben kardialer beispielsweise auch pulmonaler Natur – denkbar.

4.1.3 Vorbereitung der Untersuchungen

Zur Dokumentation von Messwerten, Applikation von Medikamenten, Platzierung von Messinstrumenten sowie zur Probenentnahme wurden an den Versuchstieren verschiedene zentrale und periphere Gefäßzugänge geschaffen. Dies entspricht, obgleich zur Gewinnung entsprechender Informationen unter Experimentalbedingungen zwingend erforderlich, nicht der gewöhnlichen Therapie eines Patienten mit Herzkreislaufstillstand. Ein Einfluss dieser Prozeduren auf die späteren Ergebnisse kann somit nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Weiterhin wurde zur Instrumentierung sowie für den Zeitraum des „steady state“ vor der Induktion des Kammerflimmerns eine kontrollierte Beatmung durchgeführt, um zwischen beiden Studiengruppen eine vergleichbare Ausgangssituation zu schaffen. Hierzu muss angemerkt werden, dass die dabei angestrebten Zielparameter der Beatmung in Form eines etCO_2 beziehungsweise eines PaCO_2 von 40 mmHg einer Normoventilation entsprechen [Ellinger et al., 2007]. Letztere muss einem Herzkreislaufstillstand beim Menschen aufgrund der vielen denkbaren Konstellationen und gegebenenfalls vorhandenen Vorerkrankungen nicht zwingend vorausgehen. Beispielsweise werden eventuell bestehende respiratorische Störungen und ihr möglicher Einfluss auf den späteren Reanimationsausgang in dem zugrunde liegenden Experiment nicht berücksichtigt.

4.1.4 Untersuchungsablauf

Das Kammerflimmern wurde innerhalb der vorliegenden Untersuchung über einen Wechselstromimpuls iatrogen eingeleitet und besitzt – sofern man spezielle Ereignisse wie beispielsweise Stromunfälle außer Acht lässt – somit eine vollkommen andere Ätiologie als der akute Herzkreislaufstillstand im menschlichen Individuum. Darüber hinaus ist bekannt, dass ein mittels elektrischer Impulse iatrogen induziertes Kammerflimmern eine deutlich bessere Prognose besitzt als ein Kammerflimmern aufgrund einer kardialen

Ischämie [Niemann et al., 2007]. Dies ist – jedenfalls bei der Bewertung der Ergebnisse zur Wiederkehr des Spontankreislaufs (ROSC) – zu beachten.

Bei den im Rahmen des Untersuchungsablaufes gewählten Zeiträumen spielten neben persönlichen Erfahrungswerten der Initiatoren insbesondere vorhandene Empfehlungen der führenden Fachgesellschaften zur Reanimation eine Rolle. So wurde der dreiminütige Zeitraum des unbehandelten Kammerflimmerns bereits in anderen Untersuchungen verwendet [Dietz et al., 2011; Kill et al., 2014; Kill, Dersch et al., 2011; Kill, Wallot et al., 2011; Kill et al., 2009]. Weiterhin spiegeln die zweiminütigen Intervalle zwischen den einzelnen Phasen der Analyse exakt den von den Fachgesellschaften im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation geforderten Umfang an Herzdruckmassage und Beatmung zwischen zwei Analysephasen wieder [Link et al., 2015; Soar et al., 2015]. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass eine Aufnahme der kardiopulmonalen Reanimation nach nur drei Minuten nicht in allen Fällen – insbesondere nicht beim Herzkreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses ohne eine sofortige Reanimation durch Umstehende – gegeben ist [Morici et al., 2010; Neukamm et al., 2011; Saner et al., 2013; Wang et al., 2013; Zimmermann et al., 2013]. Hierbei spielen vor allem Wissensstand und Courage der umstehenden potentiellen Laienhelfer sowie die Anfahrsdauer des Rettungsdienstes eine Rolle. All diese Punkte sind bei der Übertragung der Ergebnisse auf die Realität zu bedenken.

Mit Blick auf das im Rahmen des Experimentes verwendete Verfahren der klassischen Thermodilution als diskontinuierliche Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) sind ebenfalls grundlegende Limitationen zu beachten. Wenngleich die besagte Methode in experimentellen Studien zur Reanimation breite Akzeptanz genießt und hier darüber hinaus den sogenannten Goldstandard der HZV-Messung darstellt, fehlen valide Daten zu ihrer Anwendung im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation beim Menschen [Carretero et al., 2010]. Selbiges gilt in diesem Zusammenhang im Übrigen auch für den Beleg eines grundsätzlichen Überlebensvorteils [Peeters et al., 2015]. Den vordringlichsten Grund für eine restriktive Anwendung der HZV-Messung im Rahmen der – insbesondere präklinischen – kardiopulmonalen

Reanimation stellen sicherlich zeitliche, technische und logistische Gründe dar. Selbst bei optimaler Verfügbarkeit des benötigten Materials werden in der Literatur beispielsweise Zeiträume von 90 Minuten genannt, bis entsprechende Messwerte nach notwendiger Instrumentierung zur Verfügung stehen [Botero et al., 2004]. Überdies spielen aber auch mögliche Fehlerquellen der Methode selbst sowie Anwendungsbeschränkungen eine Rolle. Zu nennen sind hier neben grundsätzlichen technischen Problemen, wie einer unbemerkten Fehllage oder Dislokation des Katheters und Fehlfunktionen von Katheter beziehungsweise Messapparatur, unter anderem Temperaturschwankungen der injizierten Flüssigkeit. Während moderne Katheter die Temperatur der Indikatorflüssigkeit detektieren und hier gegebenenfalls notwendige Korrekturen im Messalgorithmus vornehmen, würde eine Nichtbeachtung der erforderlichen Injektionstemperatur bei Abwesenheit eines solchen Korrekturmechanismus zu teilweise erheblichen Messunterschieden führen. Beispielsweise hat eine Erwärmung der injizierten Flüssigkeit um 1 °C gegenüber der vorab definierten Indikatortemperatur bereits die Unterschätzung des Herzzeitvolumens um ca. 3 % zur Folge. Wesentlich größere Messungenauigkeiten ergeben sich darüber hinaus aus Schwankungen des venösen Rückstroms beim beatmeten Patienten. Die Nichtbeachtung einer Messung zu identischen Phasen der Beatmung oder – weitaus praktikabler – einer Durchführung mehrerer Messungen samt anschließender Mittelung kann gar Schwankungen um mehr als 10 % zur Folge haben [Hoeft et al., 2008]. Da die für die vorliegende Arbeit relevanten HZV-Messungen allesamt während einer laufenden Thoraxkompression mit einer Frequenz um 100/min durchgeführt wurden, fanden während einer einzelnen Messung ohnehin mehrere Kompressions- und Dekompressionsphasen statt, was de facto bereits einer Mittelung entsprach. Insofern kann dieser störende Einfluss für die vorliegende Betrachtung weitgehend vernachlässigt werden. Weitere Fehlerquellen, wie eine falsche oder zwischen verschiedenen Untersuchern mit Blick auf die Dauer oder den Druckverlauf variierende Technik der Injektion der Indikatorflüssigkeit, müssen trotz des kleinen Kreises an Verfahrensbeteiligten sowie einheitlichen Verfahrensanweisungen jedoch weiterhin in Betracht gezogen werden. Selbiges gilt für entsprechende Anwendungsbeschränkungen für das Verfahren bei bestehenden transpulmonalen Shunts oder Valvulopathien [Peeters et al.,

2015]. Wenngleich letztere bei den Versuchstieren nicht offensichtlich waren, fand präexperimentell jedoch kein spezielles Screening – beispielsweise mittels bildgebender Verfahren – statt.

Eine Limitation bei der Bewertung des ROSC im Rahmen der sekundären Endpunkte bedeutet die Tatsache, dass in beiden Experimentalgruppen die Studienbeatmung am intubierten Tier zeitgleich mit der Herzdruckmassage aufgenommen wurde. Dies stellt sicherlich den Idealfall dar, welcher in der Realität jedoch – mit Ausnahme des plötzlichen Herzkreislaufstillstands beim bereits intubierten Patienten auf der Intensivstation, im OP oder im Rettungswagen – wohl grundsätzlich eher die Ausnahme bildet. Tatsächlich wird die kardiopulmonale Reanimation durch professionelle Helfer in aller Regel zunächst am nicht intubierten Patienten im Verhältnis von 30 Thoraxkompressionen zu zwei Beatmungen mittels Beatmungsbeutel und -maske begonnen und erst zu einem späteren Zeitpunkt eine Intubation durchgeführt, in deren Anschluss eine Parallelisierung von Thoraxkompression und Beatmung möglich ist [Link et al., 2015; Soar et al., 2015].

Mit Blick auf die Thoraxkompression selbst muss beachtet werden, dass es sich im Rahmen der Untersuchung um eine maschinelle Herzdruckmassage mittels LUCAS™ handelte. Hierdurch wurde gewährleistet, dass sämtliche Tiere die Herzdruckmassage in derselben Intensität und mit gleichbleibender Qualität erfuhren. Interindividuelle Unterschiede, wie sie beispielsweise bei manueller Durchführung durch verschiedene Untersucher anzunehmen gewesen wären, waren somit ausgeschlossen. Dennoch muss die Tatsache, dass LUCAS™ oder vergleichbare Systeme nicht ubiquitär vorhanden sind und hiermit verbundene positive Effekte, wie eine Vermeidung der Helferermüdung, somit nicht in jeder Reanimationssituation zum Tragen kommen, bei der Betrachtung der Ergebnisse bedacht werden [Badaki-Makun et al., 2013; Chi et al., 2010; McDonald et al., 2012; Souchtchenko et al., 2013; Vaillancourt et al., 2011]. Nicht unerwähnt bleiben soll an dieser Stelle, dass die Thoraxkompression durch LUCAS™ normalerweise auf dem Prinzip der „Active-Compression-Decompression-CPR“ (ACD-CPR) basiert [Cohen et al., 1992; Steen et al., 2002], welche die eigentlich passive Rückstellung des Brustkorbes in der

Entlastungsphase der Herzdruckmassage durch die Saugwirkung eines Kompressionshandgerätes oder – wie im vorliegenden Falle – eines mit einem Saugnapf versehenen Kompressionsstempels aktiv unterstützt. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine aktive Dekompression jedoch durch Einlegen einer Komresse zwischen Kompressionsstempel und Thorax unterbunden, sodass die hier erfolgte maschinelle Kompression als solche grundsätzlich mit der üblichen manuellen Thoraxkompression vergleichbar war.

Neben Adrenalin als üblichem Medikament im Rahmen des Advanced Life Support [Link et al., 2015; Soar et al., 2015] erhielten die Tiere zur Prämedikation Diazepam und Ketamin sowie zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung Propofol und Sufentanil. Außerdem wurde ihnen zu Versuchsbeginn Rocuronium und zum Zeitpunkt $t = 11$ min einmalig Vasopressin verabreicht. Wenngleich hierdurch keine augenscheinliche Wirkung auf die Ergebnisse zum primären und den sekundären Endpunkten beobachtet werden konnte und alle Tiere gleichsam hiervon betroffen waren, ist ein Einfluss dieser Medikamentenapplikationen nicht in letzter Instanz auszuschließen.

Abschließend muss angemerkt werden, dass die Ergebnisse zur Wiederherstellung des Spontankreislaufs (ROSC) im Rahmen der sekundären Endpunkte lediglich quantitativer Natur sind. Es wurde ausschließlich überprüft, ob ein Tier einen ROSC erfuhr, das heißt ob die Reanimation im Sinne einer Wiederkehr spontaner Herzaktivität erfolgreich war. Die Qualität des Überlebens, das Langzeitüberleben oder insbesondere auch das neurologische Outcome konnten gemäß den sich aus der unter 2.1.1 genannten behördlichen Genehmigung ergebenden Vorgaben nicht überprüft werden.

4.2 Bewertung der statistischen Auswertung

Vor der anschließenden detaillierten Diskussion der einzelnen Ergebnisse soll zunächst die Methodik der durchgeführten statistischen Auswertung betrachtet werden.

Grundsätzlich konnte durch die computergestützte Verarbeitung des zugrunde liegenden Datenmaterials gewährleistet werden, dass die Berechnung sämtlicher Zielparameter in der jeweils definierten, identischen Art und Weise erfolgte. Hierdurch war eine individuelle Fehlberechnungen einzelner Parameter zwar prinzipiell ausgeschlossen, dennoch muss bei Betrachtung der Ergebnisse die weiterhin bestehende Möglichkeit systematischer Fehler – beispielsweise im Sinne eines nutzerseitig fehlerhaft definierten Rechenweges – beachtet werden. Selbiges gilt für Dokumentationsfehler der Rohdaten oder Übertragungsfehler im Rahmen der Auswertung.

Um die einzelnen Ergebnisse auf ihre Plausibilität hin zu überprüfen, fand für sämtliche Zielwerte ein Vergleich mit entsprechenden Messgrößen in der Literatur statt. Hierauf wird im Rahmen der Diskussion der einzelnen Parameter unter 4.3 detailliert eingegangen.

4.2.1 Definition und Berechnung von Ausgangs-, Absolut- und Differenzwerten

Die Definition der Ausgangswerte als Messwerte zum Zeitpunkt $t = 0$ min ergab sich aus der Konzeption des zugrunde liegenden Studienprojektes. Durch die vorhergehende mindestens 15- bis 30-minütige Ruhephase und die Beatmung mit definiertem Zielkriterium ($\text{PaCO}_2 = 40$ mmHg) im Anschluss an die Instrumentierung konnten vergleichbare Ausgangsbedingungen für sämtliche Versuchstiere gewährleistet und etwaige Einflüsse der vorhergehenden Instrumentierung minimiert werden.

Der experimentelle Ablauf war ebenfalls Anlass für die Definition der Absolutwerte als errechnetes Mittel der jeweiligen Einzelwerte zu den Messzeitpunkten $t = 4$ min, $t = 8$ min und $t = 12$ min. Mittels LUCAS™ wurde vom Beginn der Herzdruckmassage zum Zeitpunkt $t = 3$ min an bis zu deren ersten Unterbrechung zum Zeitpunkt $t = 13$ min eine durchgehende Thoraxkompression von gleichbleibender Qualität sichergestellt. Da sämtliche in die Berechnung der Absolutwerte eingegangenen Einzelwerte in diesem Zeitraum erhoben wurden, war hierdurch bereits eine Vergleichbarkeit sichergestellt. Ein weiterer Grund für die Bildung der Mittelwerte waren die Medikamentenapplikationen zu den Zeitpunkten $t = 7$ min (Adrenalin 1 mg i.v.)

und $t = 11$ min (Vasopressin 0,8 IU/kgKG i.v.). In diesem Zusammenhang sollte die Mittelung von drei Messzeitpunkten pro Versuchstier und die dadurch verdreifachte Datenmenge pro errechnetem Wert außerdem dazu dienen, einen möglichen Einfluss auf die Zielwerte aufgrund einer gegebenenfalls eintretenden überproportionalen Medikamentenwirkung bei einem Studienobjekt zu minimieren. Nicht zuletzt war auch die Reduktion eines möglichen Einflusses gegebenenfalls vorhandener singulärer Mess- oder Dokumentationsfehler im Rahmen der Datenerhebung bzw. Übertragungsfehler im Rahmen der statistischen Auswertung eine Intention bei der Bildung der Mittelwerte.

Abschließend muss bei Betrachtung der errechneten Differenzwerte limitierend beachtet werden, dass diese per definitionem dem Einfluss sowohl der Ausgangs- (Subtrahend) als auch der Absolutwerte (Minuend) unterworfen sind und etwaige Mess-, Dokumentations- oder Übertragungsfehler daher auf Seiten beider Operanden auftreten können.

4.2.2 Statistische Analyse

Nachdem aufgrund einer an die Berechnung der Zielparameter angeschlossenen Histogrammanalyse nicht von einer Normalverteilung der Parameter ausgegangen werden konnte, fand die statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Testverfahren statt. Hierdurch war gleichzeitig auch die Nutzbarkeit des identischen statistischen Testverfahrens sowohl für die Analysen der Gesamtpopulation als auch für diejenigen der Subpopulationen mit entsprechend weniger Studienobjekten sichergestellt [du Prel et al., 2010]. Da aufgrund der Rangsummenkonzeption des besagten Testverfahrens nicht von einer Beeinflussung der Analyseergebnisse durch etwaige Ausreißer auszugehen war, wurden letztere nicht exkludiert [Zimmermann, 1994]. Dennoch wird die kritische Betrachtung der Ausreißer Gegenstand der Diskussion der einzelnen Parameter unter 4.3 sein. Im Rahmen der deskriptiven statistischen Analyse wurde aufgrund der belassenen Ausreißer und zur Sicherstellung einer dennoch uneingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse außerdem der Median als Lagemaß verwendet [Lange et al., 2007].

4.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Nachfolgend sollen die eigenen Ergebnisse unter Beantwortung der Fragestellungen aus 1.5.1 und 1.5.2 dargestellt und im Kontext der gegenwärtigen Fachliteratur betrachtet werden.

4.3.1 Sauerstoffangebot (DO_2)

Sowohl innerhalb der Gesamtpopulation als auch separat für die beiden Untergruppen der Primary Responder und Primary Non-Responder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Veränderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) über den Reanimationsverlauf. Jedoch ist auf Seiten der CCSV-Tiere in allen drei Fällen ein stärkerer Trend zur Abnahme desselben zu beobachten. Letztere wiesen in den besagten Betrachtungen außerdem geringere Absolutwerte im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe auf – eine statistische Signifikanz lag hier jedoch ebenfalls nicht vor.

Beim Vergleich der Primary Responder und Primary Non-Responder wiesen letztere – sowohl unabhängig vom Beatmungsmuster als auch innerhalb der CCSV- und IPPV-Gruppe selbst – einen Trend zu höheren Senkungen von DO_2 innerhalb des Reanimationsverlaufes auf, was ein besseres Ansprechen der Primary Responder auf die kardiopulmonale Reanimation und die in diesem Rahmen erfolgte maschinelle Beatmung – auch vor der entscheidenden Defibrillation – vermuten lässt. Diese Ergebnisse ließen sich auch bei Betrachtung der Absolutwerte bestätigen, jedoch abermals ohne statistische Signifikanz.

In der Literatur wird für das Sauerstoffangebot (DO_2) im menschlichen Individuum ein Normalwertbereich von 800-1000 ml/min bzw. 500-600 ml/min/m² KOF angegeben [Schwuchow et al., 2006; Wilhelm, 2013]. Wenngleich eine exakte Bestimmung der tierischen Körperoberfläche durch die mathematische Methode nach Mosteller aufgrund ihrer ausschließlichen Anwendbarkeit am menschlichen Individuum im vorliegenden Falle nicht zielführend erscheint [Mosteller, 1987], muss bei den hier genutzten

Studienobjekten und deren in Tabelle 4 genanntem Körpergewicht jedoch zumindest von einer gegenüber dem Menschen deutlich geringeren Körperfläche ausgegangen werden. Insofern erscheinen die errechneten Werte glaubhaft. Weiterhin erscheint vor dem Hintergrund einer Untersuchung von Guerçi et al. aus dem Jahre 1988, in deren Rahmen an Hunden Absenkungen von DO_2 um 53 bis 57 % unter Reanimation nachgewiesen werden konnten, insbesondere auch das Ausmaß der Abnahme von DO_2 im Reanimationsverlauf plausibel [Guerçi et al., 1988].

In einer Studie aus dem Jahre 2001, welche die Herdruckmassage mit und ohne Beatmung an Schweinen miteinander verglichen hat, konnte über den Reanimationsverlauf ebenfalls eine Abnahme von DO_2 beobachtet werden. Zwar war die dortige Betrachtung lediglich auf die myokardiale Sauerstoffaufnahme beschränkt, allerdings zeigte sich wie in der vorliegenden Untersuchung auch hier eine deutliche Absenkung gegenüber den Ausgangswerten [Berg et al., 2001].

Grundsätzliche Beachtung ist an dieser Stelle bereits der Tatsache zu widmen, dass im Rahmen des zugrunde liegenden Experimentes während der Reanimationsphase eine Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) von 100 % erfolgte, während die Beatmung während Instrumentierungs- und Ruhephase mit einer F_iO_2 von 21 % durchgeführt wurde. Da eine erhöhte F_iO_2 bei ungestörtem Gasaustausch als unmittelbare Folge in aller Regel auch zu einem erhöhten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) führt, geschieht aufgrund der entsprechenden mathematischen Herleitung bereits hierdurch eine Einflussnahme auf CaO_2 und damit letztlich auch DO_2 [Roewer et al., 2013]. Dies ist bei der Bewertung der DO_2 sowie sämtlicher weiterer Ergebnisse – mit alleiniger Ausnahme des Herzzeitvolumens (HZV) – zu beachten.

Kritisch hingewiesen werden soll abschließend auf Studienobjekt Nr. 3 (Primary Responder) aus der Interventionsgruppe mit einem vergleichsweise hohen Herzzeitvolumen (HZV) über den Reanimationsverlauf, welchem möglicherweise eine fehlerhafte Messung respektive Dokumentation zugrunde

liegt. Aufgrund des Berechnungsweges nimmt dieser Wert ebenfalls Einfluss auf das Sauerstoffangebot (DO_2), was die vergrößerte Spannweite desselben in den entsprechenden Betrachtungen erklärt. Ein Einfluss dieses Ausreißers auf die statistischen Ergebnisse ist durch die gewählten Methoden der deskriptiven Statistik sowie der statistischen Analyse jedoch ausgeschlossen.

4.3.2 Sauerstoffangebotsindex (DO_{2I})

Analog zum DO_2 zeigte sich auch beim Index der Sauerstoffaufnahme (DO_{2I}) sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen eine Absenkung über den Reanimationsverlauf. Auch hier war auf Seiten der CCSV-Tiere durchweg ein stärkerer Trend zur Absenkung zu beobachten, welcher jedoch – wie auch beim DO_2 – in keiner Betrachtung eine Signifikanz aufwies.

Die bereits in den Ergebnissen zur Sauerstoffaufnahme (DO_2) feststellbare Tendenz zur stärkeren Absenkung derselben innerhalb der Subpopulation der Primary Non-Responder im Reanimationsverlauf lässt sich auch bei Betrachtung von DO_{2I} bestätigen und erreicht hier sowohl unabhängig vom Beatmungsverfahren als auch unter CCSV statistische Signifikanz. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Primary Responder bezogen auf das Körpergewicht eine höhere Sauerstoffaufnahme aufweisen, was die unter 4.3.1 genannte Vermutung eines besseren Ansprechens der Primary Responder auf Reanimation und maschinelle Beatmung unterstützt. Insbesondere wird an dieser Stelle auch eine Überlegenheit der CCSV- gegenüber der IPPV-Beatmung deutlich. Letztere führte in der identischen Betrachtung nicht zu signifikanten Unterschieden, wenngleich der besagte Trend auch hier sichtbar wurde.

Von der bereits unter dem vorstehenden Punkt genannten Plausibilität der Werte kann aufgrund der Tatsache, dass es sich bei DO_{2I} lediglich um einen Index von DO_2 mit Bezug auf das Körpergewicht handelt, auch hier ausgegangen werden. Der genannte Einfluss der erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_{IO_2}) unter Reanimation im Vergleich zur Instrumentierungs- bzw. Ruhephase gilt entsprechend.

Auch für den vorliegenden Messwert muss auf den Einfluss des unter 4.3.1 genannten Studienobjektes (Primary Responder) aus der CCSV-Gruppe hingewiesen werden, dessen gegebenenfalls auf einem Mess- oder Dokumentationsfehler beruhendes erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) die vergrößerte Spannweite in den entsprechenden Betrachtungen bedingt. In Abbildung 19 wird der Messwert des besagten Tieres als Extremausreißer (*³) dargestellt, welcher aus bekannten Gründen jedoch ohne Einfluss auf die deskriptive Statistik und die statistische Analyse blieb. Zwei weitere Tiere werden in derselben Abbildung ebenfalls als Ausreißer dargestellt (^{o21} und ^{o22}). Auch hier ist ein vergleichsweise hohes HZV ursächlich für diesen Umstand. Im Vergleich zu dem vorab dargestellten Extremausreißer scheint es sich hierbei jedoch um interindividuell zwar hohe, aber dennoch valide Messwerte zu handeln, da diese unter anderem in den vergleichenden Betrachtungen zum Herzzeitvolumen (HZV) in Abbildung 22 nicht als Ausreißer zur Darstellung kommen. Anders verhält es sich bei dem in Abbildung 19 dargestellten Ausreißer auf Seiten der Primary Non-Responder (^{o4}). Auch hier dürfte es sich insbesondere bei Betrachtung der dem DO₂I zugrunde liegenden Messwerte zum HZV zwar ebenfalls um valide Ergebnisse handeln, allerdings scheinen individuelle Gründe zur Folge zu haben, dass dieses Tier nicht bereits bei der ersten Defibrillation ein ROSC erfuhr, was letztlich zur Eingruppierung in die Subpopulation der Primary Non-Responder geführt hat. Der Wert dieses Tieres findet sich bei der Verteilung des Herzzeitvolumens (HZV) innerhalb der Subpopulation der Primary Non-Responder in Abbildung 22 gar als Extremwert (*⁴) wieder, würde auf Seiten der Primary Responder jedoch mit Nichten zur Deklaration als Ausreißer führen.

4.3.3 Sauerstoffaufnahme (VO₂)

Die Untersuchung der Sauerstoffaufnahme (VO₂) erbrachte innerhalb der verschiedenen Betrachtungen teilweise höchst unterschiedliche Ergebnisse.

In der Gesamtpopulation zeigte VO₂ auf Seiten der IPPV-Tiere über den Reanimationsverlauf eine größere Tendenz zum Anstieg. Auch waren die Absolutwerte von VO₂ auf Seiten der Kontrollgruppe höher. Innerhalb der Subpopulation der Primary Responder hingegen war ein entsprechender Trend

auf Seiten der CCSV-Tiere stärker ausgeprägt war – ebenfalls unterstützt durch den Vergleich der Absolutwerte. Ein besonders deutlicher und auch signifikanter Unterschied war bei den Primary Non-Respondern zu beobachten. Hier zeigten die Tiere der IPPV-Gruppe einen leichten Anstieg der Sauerstoffaufnahme, während unter CCSV ein Abfall derselben verzeichnet wurde. Entsprechend waren auch die Absolutwerte auf Seiten der Kontrollgruppe in der entsprechenden Betrachtung höher – in diesem Falle jedoch ohne statistische Signifikanz.

Interessant ist in diesem Zusammenhang der Messwert von Studienobjekt Nr. 13 in Abbildung 15. Wenngleich hier als Ausreißer (^o13) deklariert, erscheinen dessen Messwerte bei eingehender Betrachtung des Datenmaterials valide. Die Tatsache, dass sich dessen Lage in der Gruppe der Primary Responder relativ nahe am Median dieser Subpopulation befinden würde, lässt vermuten, dass bei diesem Tier ebenfalls individuelle Faktoren dazu geführt haben, dass sich bei der ersten Defibrillation kein ROSC einstellte und das Tier daher der Subpopulation der Primary Non-Responder zugerechnet werden musste.

Beim Vergleich der beiden Subpopulationen wiesen die Primary Responder sowohl innerhalb der Gesamtpopulation als auch unter CCSV-Beatmung deutliche Anstiege in der Sauerstoffaufnahme auf. Bei den Primary Non-Respondern wiederum sank selbige innerhalb des gleichen Zeitraumes ab. Insbesondere unter Nutzung von CCSV war dieser Unterschied nur äußerst knapp im nicht-signifikanten Bereich. Der Blick auf die jeweils zugehörigen Absolutwerte belegt diese Beobachtungen, wenngleich deutlicher im nicht-signifikanten Bereich verortet. Die Beatmung mittels IPPV führte hingegen in beiden Subpopulationen zu Anstiegen des VO_2 – die stärkeren Tendenzen waren hier auf Seiten der Primary Responder zu beobachten. Auch hier bekräftigen die zugehörigen Absolutwerte diesen Trend.

In der Literatur werden Normalbereiche für die Sauerstoffaufnahme von 200-250 ml/min respektive 100-160 ml/min/m² angegeben [Wilhelm, 2013; Schwuchow et al., 2006], was die vorliegenden Werte unter Berücksichtigung der Überlegungen unter 4.3.1 plausibel erscheinen lässt.

Abermals ist an dieser Stelle auf Studienobjekt Nr. 3 hinzuweisen (Primary Responder, CCSV-Gruppe), dessen erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) durch den Einfluss desselben auf die Berechnung von VO_2 auch hier zu einer vergrößerten Spannweite in den betreffenden Betrachtungen führt. Weiterhin besteht untersuchungsbedingt über einen erhöhten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) auch für VO_2 ein Einfluss der erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) unter Reanimation im Vergleich zur vorhergehenden Instrumentierungs- und Ruhephase.

Ein Anstieg der Sauerstoffaufnahme unter Reanimation konnte ebenfalls – wenn auch nur bezogen auf das Myokard – in einer älteren Studie von Ditchey, Goto und Lindenfeld festgestellt werden, welche den myokardialen Sauerstoffbedarf von Hunden unter Reanimation mit einer Kompressionsrate von 60 pro Minute und einem Kompressions-/Ventilationsverhältnis von 5:1 untersuchten [Ditchey et al., 1992]. Die abweichenden Vorgaben zur Reanimation vergleichen mit heutigen Guidelines sind hierbei offensichtlich.

Im Rahmen einer Studie der Arbeitsgruppe um Kleinsasser, in der anhand von Schweinen die drei Ventilationsformen CPAP/PSV, CPAP und IPPV unter Reanimation miteinander verglichen wurden, zeigten sich nach 10 und 20 Minuten kardiopulmonaler Reanimation für CPAP/PSV keine signifikanten Unterschiede in der Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur Baseline. Unter den beiden anderen Beatmungsvarianten fiel VO_2 jeweils ab und war damit signifikant kleiner als unter CPAP/PSV, welches durch die Autoren daher zusammenfassend als effektive Alternative zu IPPV und CPAP bezeichnet wurde [Kleinsasser et al., 2002]. Den in der vorliegenden Arbeit für VO_2 in der Mehrzahl der Fälle zu verzeichnenden ansteigenden Trend ließen die Ergebnisse von Kleinsasser et al. vermissen. Limitierend muss zu ihrem Experiment allerdings auch angemerkt werden, dass innerhalb der zwanzigminütigen kardiopulmonalen Reanimation gerade einmal zwei Blutgasanalysen stattfanden und somit ein relativ langer Zeitraum nur anhand von zwei Messungen charakterisiert wurde. Darüber hinaus war die Gruppengröße mit lediglich acht Tieren pro Gruppe vergleichsweise klein und die Thoraxkompression entsprach – obgleich mittels mechanischer

Reanimationshilfe durchgeführt – mit einer Frequenz von 80 pro Minute ebenfalls nicht den heutigen Empfehlungen.

Der Verlauf von VO_2 über den Reanimationsverlauf hinaus wurde in einer Studie an sogenannten Wu-Zhi-Shan Miniaturschweinen an der Capital Medical University zu Peking untersucht. Hierbei verglich man an 24 Tieren die Effekte von sofortiger Defibrillation und primärer Aufnahme der Thoraxkompression zu Beginn einer kardiopulmonalen Reanimation. Es zeigte sich über eine Dauer von bis zu sechs Stunden nach ROSC eine signifikante Senkung der Sauerstoffaufnahme gegenüber der Baseline. Interessanterweise war der senkende Effekt bei der Gruppe mit den höheren Ausgangswerten – insbesondere zu den Messzeitpunkten vier und sechs Stunden nach Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität – deutlich stärker ausgeprägt [Guo et al., 2013].

4.3.4 Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I)

Die Ergebnisse zur Sauerstoffaufnahme konnten bei der Betrachtung der Werte zum Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I), also bezogen auf das Tiergewicht, weitgehend bestätigt werden. Im Vergleich zwischen CCSV und IPPV zeigten sich für VO_2I sowohl in der Gesamtpopulation als auch innerhalb der beiden Subpopulationen dem VO_2 identische Trends bei den Differenzwerten, welche durch die zugehörigen Absolutwerte unterstützt werden konnten. Eine statistische Signifikanz war in keiner Betrachtung festzustellen.

Die Gegenüberstellung der Primary Responder und Primary Non-Responder zeigte unabhängig vom Ventilationsverfahren sowie unter CCSV ebenfalls identische Verläufe. Einen erwähnenswerten Unterschied bilden jedoch die Ergebnisse unter IPPV-Beatmung. Während hierunter für VO_2 sowohl bei den Primary Respondern als auch bei den Primary Non-Respondern Anstiege festzustellen waren, zeigten letztere nun – ebenfalls belegbar anhand der Absolutwerte – einen nicht-signifikanten leichten Abfall des VO_2I über den Reanimationsverlauf. Dies deckt sich an dieser Stelle mit den im Abschnitt zuvor bereits skizzierten Ergebnissen der Gruppe um Kleinsasser, die einen

solchen Abfall ebenfalls unter IPPV beobachten konnten [Kleinsasser et al., 2002].

Auf den erwähnten Einfluss des möglicherweise falsch-hohen Herzzeitvolumens (HZV) des besagten Studienobjektes Nr. 3 (Primary Responder) der CCSV-Gruppe auf die Spannweiten in den entsprechenden Betrachtungen sei der Vollständigkeit halber auch an dieser Stelle hingewiesen. Gleiches gilt für die besagten F_{iO_2} -Unterschiede während und vor der Reanimationsphase mit der entsprechenden Einflussnahme. Als reinem Index der Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Gewicht kann bei VO_{2I} analog zu VO_2 außerdem ebenfalls von einer Plausibilität der Messwerte ausgegangen werden.

4.3.5 Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)

Unter CCSV-Beatmung wurden innerhalb der Gesamtpopulation sowie bei den Primary Respondern signifikant höhere Anstiege des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) erzielt als unter Verwendung von IPPV. Auch waren die Absolutwerte in den jeweiligen Betrachtungen auf Seiten der CCSV-Beatmung signifikant höher. Bei den Primary Non-Respondern zeigte sich ebenfalls ein deutlicherer Trend zur Erhöhung auf Seiten der CCSV-Tiere, jedoch wies dieser gegenüber der IPPV-Gruppe keine Signifikanz auf. Entsprechend zeigten auch die Absolutwerte an dieser Stelle trotz identischer Tendenz keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen den Subpopulationen zeigten sich in allen Betrachtungen höhere Anstiege auf Seiten der Primary Responder. Speziell unter CCSV-Beatmung war dieser Unterschied nur knapp im nicht-signifikanten Bereich. Auch die Absolutwerte bestätigten diese Beobachtungen weitgehend. Lediglich in der besagten Betrachtung unter CCSV-Beatmung wiesen die Primary Non-Responder geringfügig höhere Absolutwerte auf als die Primary Responder – jedoch fern eines etwaigen signifikanten Niveaus.

Im Literaturvergleich, wo für CaO_2 ein Normalwertbereich von 18-21 ml/dl angegeben ist (dies entspricht 180-210 ml/l), erscheinen die vorliegenden

Messwerte unter Reanimation plausibel [Wilhelm, 2013]. Selbiges gilt für die Spannweiten, die aus Gründen der mathematischen Herleitung keinem Einfluss des erhöhten Herzzeitvolumens (HZV) des bereits mehrfach angesprochenen Studienobjektes Nr. 3 unterliegen. Der wiederholt thematisierte Einfluss der Beatmung mit reinem Sauerstoff unter Reanimation im Vergleich zur Beatmung mit einem F_{iO_2} von 21 % während der Instrumentierungs- und Ruhephase hingegen spielt insbesondere auch für die vorliegenden Betrachtung des CaO_2 eine wichtige Rolle und muss daher bei der Bewertung der Ergebnisse Beachtung finden.

Angesprochen werden sollen an dieser Stelle auch die negativen Ausreißer in den Abbildungen 9 und 10 ($^{\circ 41}$ und $^{\circ 44}$) sowie 13 ($^{\circ 40}$). Bei allen drei Tieren fallen bei Betrachtung des Datenmaterials ein gegenüber den übrigen Tieren derselben Studiengruppe geringerer arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) sowie eine geringere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) auf, was Hinweise auf eine Hypoventilation der betreffenden Tiere liefert. Die besagten Umstände machen sich bei den Tieren 41 und 44 bereits ab dem Zeitpunkt $t = 4$ min, bei Tier 40 erst im Verlauf bemerkbar. Ob es sich hierbei um individuelle Faktoren der betreffenden Versuchstiere handelt oder ob diese Beobachtung möglicherweise auf eine technische Ursache bei Beatmung oder Messwertdokumentation zurückzuführen ist, bleibt letztlich offen.

Eine ähnliche Ursache scheint bei Betrachtung des Datenmaterials auch den negativen Ausreißern auf Seiten der Kontrollgruppe in Abbildung 13 ($^{\circ 20}$ und $^{\circ 35}$) zugrunde zu liegen. Beide Tiere wiesen im Reanimationsverlauf ebenfalls eine gegenüber den anderen Tieren derselben Gruppe vergleichsweise erniedrigte arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) sowie einen erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) auf. Ähnlich wie bei den Tieren der Interventionsgruppe können auch hier gleichsam individuelle oder technische Faktoren sowie Fehler bei der Messwertdokumentation eine Rolle spielen.

Obwohl CaO_2 im Reanimationsverlauf sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Subpopulationen einen Anstieg zeigte, fielen – wie unter 4.3.1 und 4.3.2 erwähnt – DO_2 und DO_{2I} in den gleichen Gruppen während der

kardiopulmonalen Reanimation ab. Dies lässt darauf schließen, dass das verminderte Sauerstoffangebot wohl in erster Linie auf einen Abfall des Herzzeitvolumens im Rahmen der Reanimation zurückzuführen ist. Letzteres bildet als Multiplikator zusammen mit dem CaO_2 das Sauerstoffangebot (DO_2) und ist somit entscheidend an dessen Ausprägung beteiligt.

In der bereits unter 4.3.3 zitierten Studie von Ditchey und Kollegen konnte – wie in der vorliegenden Arbeit – ebenfalls ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes im Reanimationsverlauf im Vergleich zu den Werten vor Induktion der Herzkreislaufstillstandes beobachtet werden [Ditchey et al., 1992].

4.3.6 Venöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)

Der venöse Sauerstoffgehalt (CvO_2) nahm in allen Betrachtungen unter Reanimation ab. Sowohl innerhalb der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen zeigten sich die stärkeren Absenkungen auf Seiten der IPPV-Tiere, welche jedoch ohne statistische Signifikanz blieben. Analog zeigten die Tiere der IPPV-Gruppe in den betreffenden Betrachtungen auch niedrigere Absolutwerte für CvO_2 . Innerhalb der Gesamtpopulation war dieser Unterschied signifikant.

Beim Vergleich der Subpopulationen miteinander zeigten sich unter CCSV, IPPV sowie unabhängig vom Beatmungsmodus die höheren Absenkungen auf Seiten der Primary Non-Responder. Der Unterschied innerhalb der Gesamtpopulation war statistisch signifikant. Diesen Beobachtungen entsprechend zeigten sich auf Seiten der Primary Non-Responder in allen Fällen auch niedrigere Absolutwerte. Diese Unterschiede wiesen allesamt ebenfalls statistische Signifikanz auf.

Vor dem Hintergrund des seitens der Literatur genannten Normalwertes für CvO_2 von 15 ml/dl (dies entspricht 150 ml/l) erscheinen die vorliegenden Werte zunächst niedrig [Heck et al., 2015]. Jedoch muss an dieser Stelle beachtet werden, dass sich – hier bereits im Vorgriff auf den nachfolgenden Punkt – die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2) bei vorliegender kardiovaskulärer Dekompensation regelhaft über den Normalwert von 40-60

ml/l erhöht [Schmid et al., 2011]. Der Herzkreislaufstillstand, wie er in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Experiment iatrogen initiiert wurde, stellt sicherlich die Maximalform der kardialen Dekompensation dar. Vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die nachfolgenden Ergebnisse zur arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) erscheinen die vorliegenden Messwerte zum venösen Sauerstoffgehalt (CvO_2) somit plausibel.

Wesentliche Auffälligkeiten bezüglich der Spannweite der Ergebnisse zeigen sich nicht. Entsprechend weisen auch die jeweiligen Darstellungen der Verteilungen keinerlei Ausreißer auf. Erwähnenswert bei der Bewertung der Ergebnisse zum venösen Sauerstoffgehalt (CvO_2) ist jedoch weiterhin auch der bei dem zugrunde liegenden Experiment vorherrschende Unterschied der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) zwischen der Reanimations- und der vorhergehenden Instrumentierungs- bzw. Ruhephase mit einem hieraus möglicherweise resultierenden Anstieg von CaO_2 . Hierauf können – eine konstante Sauerstoffextraktion im Gewebe modellhaft vorausgesetzt – bereits Unterschiede im venösen Sauerstoffgehalt (CvO_2) fußen.

Allgemein wird eine Abnahme des venösen Sauerstoffgehaltes in der Literatur mit einer Vergrößerung der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz im Sinne einer Zunahme der Sauerstoffextraktion im Gewebe assoziiert [Sprung, 1999; Zerkowski et al., 2006]. Eine solche Schlussfolgerung setzt allerdings ein konstantes Sauerstoffangebot voraus, von welchem jedoch – im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation allgemein und bei der zugrunde liegenden Studie im Speziellen – nicht ausgegangen werden kann. Aus diesem Grund sind die dargestellten Ergebnisse in diesem Punkt sicherlich zunächst mit Zurückhaltung zu betrachten.

4.3.7 Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$)

In allen Betrachtungen war über den Reanimationsverlauf eine Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) zu beobachten, was – im Gegensatz zu den theoretischen Überlegung zum CvO_2 – nun auch unabhängig von einem konstanten Sauerstoffangebot mit einer Zunahme der Sauerstoffextraktion durch den Körper gleichzusetzen ist [Ortlepp et al., 2012].

Bei den Primary Respondern zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der CCSV-Tiere, welcher bei Betrachtung der Absolutwerte zwar mit entsprechender Tendenz, jedoch im nicht-signifikanten Bereich, bestätigt werden konnte. Innerhalb der Gesamtpopulation waren die CCSV-Tiere ebenfalls überlegen, wenngleich hier sowohl bei Betrachtung der Differenz- als auch der Absolutwerte keine Signifikanz erzielt werden konnte. Bei den Primary Non-Respondern waren die größeren, abermals nicht-signifikanten Differenzen im Sauerstoffgehalt auf Seiten der IPPV-Tiere zu beobachten. Die höheren Absolutwerte waren hier hingegen auf Seiten der CCSV-Tiere zu finden – allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

Beim Vergleich der Subpopulationen miteinander setzte sich der gegenläufige Trend in jeweils nicht-signifikanter Ausprägung – sowohl unabhängig vom Beatmungsverfahren als auch unter CCSV – fort. In beiden Fällen wiesen die Primary Responder höhere Differenzwerte von $avDO_2$ im Vergleich zu den Primary Non-Respondern auf, welche jedoch bei den Absolutwerten überlegen waren. Unter der Standardbeatmung wiesen letztere schließlich sowohl bei den Absolut- als auch bei der Differenzbetrachtung höhere Werte auf – jedoch erneut ohne statistische Signifikanz.

Trotz der teilweise gegenläufigen Tendenzen, welche jedoch allesamt Werte mit nicht-signifikanten Unterschieden zwischen Gruppen bzw. Subpopulationen betreffen, erscheinen die Ergebnisse insbesondere vor dem Hintergrund des bereits unter 4.3.6 genannten Umstandes, nach dem sich die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) bei bestehender kardialer Dekompensation über den Normalwert von 40-60 ml/l hinaus erhöht, plausibel [Schmid et al., 2011]. Auch wiesen die Spannweiten der berechneten Werte im Vergleich der Gruppen respektive Subpopulationen untereinander keine auffälligen Divergenzen auf. Zu beachten ist dennoch abermals der Einfluss der im Reanimationsverlauf gegenüber der vorhergehenden Instrumentierungs- und Ruhephase erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}) mitsamt der hieraus resultierenden Wirkung – insbesondere auf CaO_2 als Minuend bei der Berechnung des $avDO_2$.

Bezug genommen werden soll an dieser Stelle auf die Ausreißer bei der Verteilung der Differenzwerte von $avDO_2$ im Gruppenvergleich innerhalb der Subpopulation der Primary Responder, dargestellt in Abbildung 14. Gemäß der zugehörigen Messreihen scheint es sich bei beiden Ergebnissen abermals um interindividuell zwar hohe ($^{\circ 26}$) bzw. niedrige ($^{\circ 32}$), jedoch grundsätzlich valide Werte zu handeln, welche allerdings ohne Einfluss auf die deskriptive Statistik und die statistische Analyse blieben.

In einer Veröffentlichung der Gruppe um Zoltan G. Hevesi wurden ebenfalls die Veränderungen der $avDO_2$ unter Reanimation untersucht. Hierzu wurden in einer Gesamtpopulation von 18 Schweinen Messwerte während leitliniengerechter Reanimation unter Nutzung von IPPV erhoben, die später als Baseline dienen sollten. Anschließend wurden dieselben Tiere entweder mittels kontinuierlicher Thoraxkompression ohne jegliche Beatmung oder mittels kontinuierlicher Thoraxkompression unter Einsatz von CPAP reanimiert. Die Tatsache, dass die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) nach dem Wechsel des Verfahrens auf Seiten der CPAP-Gruppe überlegen war und keine nennenswerte Senkung gegenüber der erläuterten Baseline aufwies, veranlasste die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass auf eine IPPV-Beatmung unter Bevorzugung der CPAP-Beatmung im Sinne einer Vereinfachung der Wiederbelebung gänzlich verzichtet werden könne [Hevesi et al., 1999]. Kritisch ist hierbei allerdings zu bemerken, dass diese Bewertung ausschließlich auf der IPPV-Beatmung am nicht intubierten Tier fußt, die eine regelmäßige Unterbrechung der Thoraxkompression zum Zwecke der Beatmung erfordert. Außerdem fehlte in der genannten Untersuchung gänzlich der Bezug zum Return of Spontaneous Circulation als primäres und letztlich entscheidendes Zielkriterium jeglicher Wiederbelebungsversuche. Dass eine Reanimation mitsamt Beatmung einer ausschließlichen kontinuierlichen Thoraxkompression vorzuziehen ist, konnte nicht zuletzt durch eine Veröffentlichung der Marburger Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie aus dem Jahre 2009 gezeigt werden, die sich – auch im Hinblick auf das Outcome im Sinne eines ROSC – klar für eine Beibehaltung der Beatmung im Rahmen der Reanimation ausspricht [Kill et al., 2009].

4.3.8 Herzzeitvolumen (HZV)

Beim Vergleich von CCSV und IPPV konnte festgestellt werden, dass unter CCSV in allen vergleichenden Betrachtungen zum Beatmungsmodus – also sowohl innerhalb der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen – ein stärkerer Trend zur Absenkung des Herzzeitvolumens (HZV) gegenüber IPPV festzustellen war. Auch wiesen die Tiere der Interventionsgruppe in den betreffenden Fällen tendenziell geringere Absolutwerte zum HZV auf.

Der einzig signifikante Unterschied betrifft den Vergleich der Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe. Hier wiesen die Primary Responder bei Betrachtung der Absolutwerte ein signifikant höheres Herzzeitvolumen (HZV) auf als die Primary Non-Responder. Beim Vergleich der Differenzwerte zwischen den Subpopulationen ließen sich in allen Betrachtungen lediglich marginale Divergenzen feststellen. Ein Unterschied, der einen entscheidenden Einfluss auf den Reanimationserfolg und damit die Zugehörigkeit zur jeweiligen Subpopulationen ausgeübt haben könnte, war somit allenfalls unter CCSV auszumachen.

Vor dem Hintergrund des in der Literatur üblicherweise genannten Normalwertes zum Herzzeitvolumen (HZV) in Höhe von 4-8 l/min wirken die hier vorgestellten Absolutwerte zunächst relativ gering [Wilhelm, 2013]. Allerdings muss beachtet werden, dass die Absenkung des Herzzeitvolumens unter Reanimation grundsätzlich die Regel darstellt. Je nach Quelle werden Absenkungen um 60 bis 75 % angegeben [Andreka et al., 2006]. Vor diesem Hintergrund wiederum erscheinen die gemessenen Werte plausibel.

Ein kritischer Blick gilt auch an dieser Stelle dem bereits mehrfach angesprochenen Tier Nr. 3 (Primary Responder, CCSV-Gruppe), dessen HZV-Messwerte im Reanimationsverlauf gegenüber den anderen Studienobjekten vergleichsweise hoch erscheinen, sodass hier möglicherweise ein Mess- oder Dokumentationsfehler zugrunde liegt. Ein Einfluss dieser mutmaßlich fehlerhaften Werte auf die deskriptive Statistik bzw. die statistische Analyse konnte durch die gewählten statistischen Verfahren zwar ausgeschlossen

werden, dennoch muss der Wert bei der Bewertung der Spannweiten Berücksichtigung finden. Der Wert dieses Tieres kommt in Abbildung 22 als Ausreißer auf Seiten der Primary Responder (^{o3}) zur Darstellung. Bei den in derselben Abbildung auf Seiten der Primary Non-Responder dargestellten Ausreißern scheint es sich hingegen um interindividuell zwar hohe, aber dennoch valide Werte zu handeln. Obwohl das Herzzeitvolumen (HZV) beider Studienobjekte – sowohl der bereits unter 4.3.2 angesprochenen Extremwert von Tier Nr. 4 (^{*4}) als auch der unter 4.3.3 diskutierte Wert von Tier Nr. 13 (^{o13}) – auf Seiten der Primary Non-Responder vergleichsweise hoch wirkt, bewegen sich die Werte auf einem für die Primary Responder annähernd pathognomonischen Niveau. Insofern scheinen hier individuelle Gründe dafür verantwortlich zu sein, dass die Tiere nicht bereits im Rahmen der ersten Defibrillation einen ROSC erfahren haben und dadurch der Subpopulation der Primary Non-Responder zugeordnet werden mussten.

Die Überlegenheit einer speziellen Beatmungsform oder eines bestimmten Kompressionsmusters auf das Herzzeitvolumen unter Reanimation konnte bislang nicht nachgewiesen werden. So zeigte der Vergleich von IPPV, CPAP/PSV und CPAP in der zuvor bereits erwähnten Untersuchung der Gruppe um Kleinsasser für alle Methoden eine Absenkung im Reanimationsverlauf [Kleinsasser et al., 2002]. Auch konnte in einer chinesischen Studie, welche im Schweinemodell die Reanimation im Verhältnis von 30 Thoraxkompressionen zu zwei Beatmungen der Wiederbelebung mittels kontinuierlicher Thoraxkompression gegenüberstellte, kein Unterschied im Herzzeitvolumen unter CPR beobachtet werden [Wang et al., 2010]. Festzustehen scheint jedoch, dass die Frequenz der Thoraxkompression entscheidenden Einfluss auf das Herzzeitvolumen ausübt. So konnte bereits in einer mittlerweile historischen Studie aus dem Jahre 1984 – diesmal an Hunden – festgestellt werden, dass mit zunehmender Frequenz der Thoraxkompression, in diesem Falle von 60 auf 100 und später auf 150 pro Minute, auch das Herzzeitvolumen signifikant ansteigt [Maier et al., 1984]. Trotz der bisweilen eher ernüchternden Versuche, das Herzzeitvolumen unter kardiopulmonaler Reanimation auf annähernd normale Werte zu führen, konnte bereits in einer Untersuchung aus dem Jahre 1980, die den regionalen Blutfluss bei Hunden

unter Reanimation erforschte, gezeigt werden, dass trotz eines immensen Abfalls des Herzzeitvolumens, welcher auch hier bei knapp 75 % lag, dennoch eine neunzigprozentige Aufrechterhaltung der normalen Hirndurchblutung unter optimaler Reanimation gewährleistet werden kann [Voorhees et al., 1980].

4.3.9 Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER)

Die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) zeigte unter Reanimation in allen Betrachtungen Erhöhungen. Mit Ausnahme der Subpopulation der Primary Responder, innerhalb welcher die CCSV-Tiere höhere Anstiege aufwiesen, waren die deutlicheren Trends regelhaft auf Seiten der Tiere mit der IPPV-Beatmung zu finden. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Beatmungsverfahren waren jedoch nicht auszumachen.

Beim Vergleich der Subpopulationen präsentierten – außer unter CCSV – interessanterweise die Primary Non-Responder, bei denen eine Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität entweder gar nicht oder jedenfalls nicht primär als Folge der ersten Defibrillation auftrat, regelhaft die höheren Anstiege unter Reanimation. Unter IPPV-Beatmung wies dieser Unterschied statistische Signifikanz auf. Die Primary Non-Responder zeigten hier außerdem signifikant höhere Absolutwerte gegenüber den Primary Respondern. Ein rein in Bezug auf die Absolutwerte signifikantes Ergebnis zeigte sich außerdem beim Vergleich der Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren. Hier wiesen ebenfalls die Primary Non-Responder eine signifikant höhere O_2ER unter Reanimation auf. Mit Blick auf die zugehörigen Differenzwerte ergab sich zwar ein entsprechender Trend, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bezogen auf den in der Literatur verzeichneten Normalwert von 25 % für die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) wirken die vorliegenden Werte zunächst erhöht [Striebel, 2015]. Allerdings weist eine vergleichbare Reanimationsstudie im porcinen Modell, bei der eine leitliniengerechte und mittels Feedbacksystemen unterstützte Reanimation mit einer solchen ohne etwaige Feedbacksysteme verglichen wurde, den vorliegenden Werten ähnliche Ergebnisse auf [Wu et al., 2009]. Insofern ist davon auszugehen, dass die Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) unter Reanimation die Regel

darstellt, was die hier vorgestellten Ergebnisse plausibel erscheinen lässt. Auch mit Blick auf die Spannweiten der Messwerte ergeben sich bei Betrachtung des Datenmaterials abermals keine wesentlichen Divergenzen.

Interessant stellte sich das Verhalten der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) unter Reanimation bei den Tieren 32 und 37 (Ausreißer $^{\circ 32}$ und $^{\circ 37}$ in Abbildung 24) dar. Ersteres wies bereits zum Zeitpunkt $t = 0$ min unter allen Tieren die höchste O_2ER auf, zeigte jedoch im Reanimationsverlauf gegenüber den anderen Tieren nur einen geringen Anstieg derselben. Letzteres zeigte vor Reanimationsbeginn bereits ebenfalls eine vergleichsweise hohe Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER), allerdings stieg diese unter Reanimation nicht in dem Maße an, wie es bei anderen Studienobjekten der Fall war. Insgesamt scheint die Steigerung der Sauerstoffextraktion unter Reanimation einer grundlegenden Limitation zu unterliegen. Raten von über 87 % waren in der zugrunde liegenden Untersuchung in keinem Fall zu finden.

Die Tatsache, dass eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate – wie eingangs gezeigt – speziell bei solchen Tieren auftrat, bei denen die Wiederbelebungsmaßnahmen primär nicht erfolgreich waren, lässt vermuten, dass die O_2ER und ihr Verlauf unter Reanimation nicht von entscheidender Bedeutung für das Outcome sind. Jedenfalls konnte ein höherer Anstieg gemäß den vorliegenden Daten – insbesondere auch unabhängig vom jeweiligen Beatmungsverfahren – nicht mit einem größeren Reanimationserfolg im Sinne eines ROSC nach der ersten Defibrillation assoziiert werden.

Wenngleich bestätigende Erkenntnisse aus der Literatur in Ermangelung vergleichbarer Untersuchungen fehlen, sei an dieser Stelle erneut auf die bereits zitierte Studie von Guo und Mitarbeitern aus dem Jahre 2013 verwiesen, in der Reanimationsstrategien mit initialer Defibrillation und initialer Thoraxkompression gegenübergestellt wurden. Hierbei zeigte sich trotz letztlich bei allen Versuchstieren erfolgreicher Reanimation, dass diejenigen Tiere, die eine initiale Thoraxkompression erhielten, signifikant mehr Defibrillationen – durchschnittlich rund zwei an der Zahl – sowie einen im Mittel vier Minuten längeren und damit signifikant unterschiedlichen Reanimationszeitraum

benötigten, um einen ROSC zu erlangen. Mit Blick auf die Sauerstoffextraktionsrate hingegen ließen sich sowohl vor Einleitung des Herzkreislaufstillstandes als auch kurz danach keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen. Erst ab vier Stunden nach Wiedererlangung der Kreislauffunktionen offenbarte sich eine Divergenz zwischen beiden Gruppen, die in Bezug auf die eigentliche Reanimationssituation selbst jedoch sicherlich von weit nachrangiger Bedeutung ist [Guo et al., 2013].

4.3.10 Return of Spontaneous Circulation (ROSC)

In beiden Studiengruppen konnte in der Mehrzahl der Fälle eine Wiederherstellung des Spontankreislaufs erzielt werden. Gemessen über den gesamten Studienverlauf war die Anzahl der Tiere, die unter IPPV-Beatmung einen ROSC aufwiesen, um ein Drittel höher als unter CCSV-Beatmung, jedoch zeigte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz.

Betrachtet man den durchschnittlichen Zeitpunkt der Wiedererlangung des Spontankreislaufs im Reanimationsverlauf, so wiesen beide Verfahren hier identische Ergebnisse auf. Ebenso konnte bei der Hälfte der Tiere jeder Gruppe ein ROSC bereits mit der ersten Defibrillation erzielt werden. Bezogen auf alle Kreislaufwiederherstellungen pro Gruppe über den gesamten Studienverlauf war der Anteil der primären Wiederherstellung mit nur einer notwendigen Defibrillation unter CCSV jedoch höher.

Bewertet man diese Ergebnisse vor dem Hintergrund einer japanischen Untersuchung aus dem Jahre 2013, die Einflussfaktoren auf ein positives Outcome von Patienten mit Postreanimationssyndrom untersuchte und hierbei einzig die Dauer des Zeitraums zwischen dem Eintritt des Herzkreislaufstillstandes und dem ROSC-Zeitpunkt als unabhängigen Faktor definieren konnte, so wird deutlich, dass – selbstverständlich neben der Tatsache, dass überhaupt ein ROSC eintritt – insbesondere der frühe Zeitpunkt des ROSC-Eintritts eine überaus entscheidende Rolle spielt [Komatsu et al., 2013].

Generell scheint festzustehen, dass das reine Outcome einer kardiopulmonalen Reanimation im Sinne einer Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität – trotz bisweilen immer wieder veröffentlichter anderslautender Ergebnisse [Wang et al., 2010] – entscheidend vom Vorhandensein einer gleichzeitigen Beatmung und ihrer Form abhängig ist. So konnte neben Erkenntnissen, die ganz grundsätzlich auf die Vorteile der Beatmung im Rahmen der Wiederbelebung schließen lassen [Kill et al., 2009; Yannopoulos et al., 2010], beispielsweise gezeigt werden, dass das Ereignis eines ROSC-Eintritts mit zunehmendem Anstieg des inspiratorischen Sauerstoffanteils der Beatmung [Yeh et al., 2009] wahrscheinlicher wird. Eine ähnliche Evidenz existiert außerdem für Zunahme des koronaren Perfusionsdrucks [Halperin et al., 2010].

In anderen Studien, die den Einfluss verschiedenster Beatmungsformen beziehungsweise technischer Hilfsmittel auf die kardiopulmonale Reanimation untersuchten, konnten bezüglich des Eintritts von ROSC höchst unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden. So wurde beispielsweise in der bereits angesprochenen Untersuchung von Kleinsasser und Kollegen, die den Einsatz von CPAP/PSV, CPAP und IPPV unter Reanimation verglichen, eine Zunahme von ROSC in der CPAP/PSV-Gruppe um mehr als 50 % gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet [Kleinsasser et al., 2002]. Ob diese Zunahme gegenüber der IPPV-Beatmung, welche einen ROSC-Eintritt bei gerade einmal drei von acht Tieren über den gesamten Studienverlauf aufwies und damit im Übrigen in keinsten Weise die vorliegenden Ergebnisse widerspiegelt, auch gleichbedeutend mit einer Zunahme des Langzeitüberlebens ist, bleibt an dieser Stelle offen. Gleiches gilt synonym auch für das neurologische Outcome. Andere technische Hilfsmittel, wie beispielsweise eine Vorrichtung namens „Impedance Threshold Device“ (ITD), welche den negativen intrathorakalen Druck in der Rückstellungsphase der Thoraxkompression durch Vermeidung einer passiven Luftinsufflation während der Dekompressionsphase erhöht und damit eine vermehrte Blutbereitstellung im Herzen für die nächste Kompression herbeiführen soll [Pirracchio et al., 2007], konnten für sich alleine trotz einzelner hämodynamischer Vorteile keine signifikante Verbesserung im Hinblick auf das Auftreten von ROSC beziehungsweise das Überleben von Patienten erzielen [Aufderheide, Nichol et al., 2011; Mader et al., 2008]. In Kombination mit der

neuentwickelten Methode der „Intrathoracic Pressure Regulation“ (IPR), die ein kontinuierliches intrathorakales Vakuum zwischen den einzelnen Beatmungen unter Reanimation herbeiführen soll [Huffmyer et al., 2011], konnte hingegen die ROSC-Rate gegenüber der Gruppe ohne IPR signifikant erhöht werden [Segal et al., 2013]. Gleiches gilt für die Anwendung des ITD zusammen mit der Thoraxkompression in der bereits unter 4.1.4 skizzierten Form der ACD-CPR [Cohen et al., 1992], wie sie auch dem Arbeitsprinzip der LUCAS™-Reanimationseinheit entspricht [Steen et al., 2002], welche innerhalb der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie – jedoch unter Vermeidung einer aktiven Dekompression – Verwendung fand. In Kombination waren beide in der Lage, sowohl das Auftreten von ROSC als auch die Aufnahme ins Krankenhaus signifikant zu erhöhen [Plaisance et al., 2004] und die Überlebensrate mit positivem neurologischem Outcome bis zur Entlassung sowie die Einjahresüberlebensrate signifikant zu verbessern [Aufderheide, Frascone et al., 2011].

4.4 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch die Nutzung des neuartigen Beatmungsmusters Chest Compression Synchronized Ventilation unabhängig vom abschließenden Reanimationserfolg eine gegenüber dem Standardverfahren signifikante Erhöhung des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) unter Reanimation erreicht wird. Innerhalb der Subpopulation der Primary Responder, die bereits auf die erste Defibrillation mit einem ROSC reagierten, führte die Verwendung von CCSV darüber hinaus zu einer signifikant erhöhten Sauerstoffextraktion im Sinne einer höheren arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO_2), was die grundlegende Voraussetzung für eine Sauerstoffmehraufnahme darstellt [Hollmann et al., 2006].

Obwohl Senkungen des Herzzeitvolumens, wie sie unter beiden hier betrachteten Beatmungsformen auftraten, eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes (DO_2) letztlich verhinderten, konnte die Sauerstoffaufnahme (VO_2) während Reanimation unter CCSV-Beatmung

sowohl in der Gesamtpopulation als auch abermals innerhalb der Subpopulation der Primary Responder erhöht werden. Lediglich bei den Tieren, die auf die erste Defibrillation hin nicht mit der Wiederkehr spontaner Kreislaufaktivität (ROSC) reagierten, war im Reanimationsverlauf eine verminderte Sauerstoffaufnahme zu verzeichnen.

Trotz der Tatsache, dass über die gesamte Studienpopulation hinweg mehr Tiere unter der IPPV-Beatmung eine Wiederkehr des Spontankreislaufs aufwiesen, war die Anzahl derjenigen Studienobjekte, bei denen direkt die erste Defibrillation erfolgreich war, unter beiden Verfahren identisch. Betrachtet man die grundsätzliche Fähigkeit eines Individuums, einen primären ROSC zu erfahren, als durch äußerliche Faktoren nicht beeinflussbare, interindividuell unterschiedliche konstitutionelle Eigenschaft, so war die Reanimation unter CCSV sogar in der Lage, dieses Ereignis deutlich früher herbeizuführen.

Über den Vergleich der Subpopulationen Primary Responder und Primary Non-Responder lässt sich zusammenfassend aussagen, dass abschließend lediglich der Absolutwert des venösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) als einziger Parameter definiert werden konnte, der sowohl unabhängig vom Beatmungsverfahren als auch unter CCSV und IPPV selbst einen signifikanten Unterschied zwischen Primary Respondern und Primary Non-Respondern aufwies. Zusätzlich waren jedoch folgende Trends auf Seiten der Primary Responder zu beobachten, die in allen drei Betrachtungen gegenüber den Primary Non-Respondern identische Ausprägungen aufwiesen und in der vorliegenden Arbeit mit einer Zugehörigkeit zu den Primary Respondern und einem damit einhergehenden frühen Defibrillationserfolg assoziiert waren: höherer Anstieg von CaO_2 , geringere Absenkung von DO_2 und DO_{2I} , geringere Absenkung von CvO_2 , höherer Anstieg von VO_2 und VO_{2I} sowie geringere Absenkung des HZV.

4.5 Ausblick

Wenngleich die Nutzung der Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) bei der Behandlung des Herzkreislaufstillstandes durch signifikante

Verbesserungen des arteriellen Sauerstoffgehaltes sowie der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz die notwendigen Voraussetzungen bietet, das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffaufnahme nachhaltig zu optimieren, wird dies durch eine nach wie vor deutliche Absenkung des Herzzeitvolumens unter Reanimation, wie sie allgemein die Regel darstellt [Andreka et al., 2006], limitiert. Ein zentrales Ziel zukünftiger Untersuchungen zur CCSV – wie auch zur kardiopulmonalen Reanimation allgemein – sollte daher die Entwicklung von Möglichkeiten sein, das Herzzeitvolumen im Rahmen der Wiederbelebung zu erhöhen.

Weitere Studien sind darüber hinaus notwendig, um auch die Effekte einer Anwendung von CCSV im Hinblick auf das Langzeitüberleben sowie insbesondere das neurologische Outcome untersuchen zu können. Ebenso können Versuchsabläufe, in denen ein längerfristiger Herzkreislaufstillstand vorangeht beziehungsweise in denen eine Kombination der CCSV mit einer zuvor im Rahmen der leitliniengerechten Reanimation im Verhältnis von 30:2 durchgeführten asynchronen Beatmung oder einer vorangehenden reinen Thoraxkompression stattfindet, wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die Anwendung des neuen Beatmungsmusters im präklinischen Bereich liefern.

Abschließend ist außerdem die Durchführung randomisierter kontrollierter klinisch-experimenteller Studien zur Anwendung der Chest Compression Synchronized Ventilation im Rahmen der Reanimation am menschlichen Individuum anzustreben.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Zur Verbesserung von Perfusion und Sauerstoffversorgung unter Reanimation wurde das neue kompressionssynchrone, druckkontrollierte Beatmungsverfahren Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) entwickelt und im Tiermodell untersucht. Messwerte dieser Studie dienten der vorliegenden Arbeit als Grundlagen. In ihrem Rahmen sollte festgestellt werden, ob während einer kardiopulmonalen Reanimation unter CCSV gegenüber dem Standardverfahren (Intermittent Positive Pressure Ventilation, IPPV) Verbesserungen des Sauerstoffangebotes (DO_2), der Sauerstoffaufnahme (VO_2) oder damit verbundener Parameter zu erreichen sind.

Material und Methoden: Nach erfolgter Genehmigung durch das zuständige Regierungspräsidium wurden 44 Schweine unter fortlaufender Narkose und Analgesie endotracheal intubiert und mit entsprechenden Messapparaturen versehen. Nach iatrogenen Einleitung eines Kammerflimmerns ($t = 0$ min) erfolgte eine Randomisierung in CCSV (T_{insp} 265 ms, P_{insp} 60 mbar, steile Rampe) und IPPV (AF 10/min, V_T 7 ml/kgKG, P_{max} 45 mbar, I:E 1:1,5). Nach drei Minuten unbehandelten Kammerflimmerns wurde die jeweilige Beatmung und parallel eine Thoraxkompression mittels LUCAS™ begonnen ($t = 3$ min). Arterielle und venöse Blutentnahmen sowie HZV-Messungen fanden zu den Zeitpunkten $t = 4$ min, 8 min, 12 min, 16 min, 20 min und 24 min statt. Rhythmusanalysen und – sofern indiziert – Defibrillationen wurden zu den Zeitpunkten $t = 13$ min, 15 min, 17 min, 19 min, 21 min und 23 min durchgeführt. Tiere mit ROSC wurden in eine gesonderte Nachbetreuung übernommen. Medikamentenapplikationen fanden zu den Zeitpunkten $t = 7$ min, 14 min, 18 min, 22 min (Adrenalin 1 mg i.v.) und $t = 11$ min (Vasopressin 0,8 IU/kgKG i.v.) statt. Aus den resultierenden Messwerten wurden CaO_2 , DO_2 , DO_2I , CvO_2 , avDO_2 , VO_2 , VO_2I und O_2ER berechnet und deren Veränderungen unter Reanimation gegenüber den Ausgangswerten bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min bestimmt. Mittels Whitney-U-Test erfolgte ein Vergleich der CCSV- und IPPV-Tiere, sowohl innerhalb der Gesamtpopulation (GP) als auch gesondert für Tiere mit ROSC nach der ersten Defibrillation (Primary Responder, PR) und

solche ohne ROSC nach der ersten Defibrillation (Primary Non-Responder, PNR). Den Schwerpunkt der Betrachtung und Diskussion stellten GP und PR dar. Anschließend wurden außerdem PR und PNR gegenübergestellt und im Hinblick auf mögliche Charakteristika verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand des Medians ($Q_{0,25}/Q_{0,75}$), statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse: ROSC konnte bei 15 Tieren unter CCSV und 20 Tieren unter IPPV erzielt werden ($p = ,065$), der durchschnittliche Zeitpunkt sowie die Anzahl der PR je Verfahren waren identisch (CCSV vs. IPPV): ROSC t [min]: 13 (13/15) vs. 13 (13/16,5), $p = ,542$; PR pro Gruppe: 11 vs. 11, $p = 1$. Innerhalb der GP konnten unter anderem die folgenden Differenzwerte ermittelt werden (CCSV vs. IPPV): DO_2 [ml/min]: -297,98 (-404,71/-241,56) vs. -211,11 (-324,69/-135,82), $p = ,052$; VO_2 [ml/min]: 4,55 (-55,53/46,29) vs. 8,62 (-46,4/82,73), $p = ,528$; CaO_2 [ml/l]: 27,02 (14,97/42,57) vs. 14,76 (-10,18/23,87), $p = ,019$; HZV [l/min]: -2,4 (-3,25/-2,02) vs. -1,58 (-2,73/-1,26), $p = 0,53$. Weitere Unterschiede nicht signifikant. Die Auswertung der PR ergab folgendes (CCSV vs. IPPV): DO_2 [ml/min]: -256,44 (-387,47/101,93) vs. -185,28 (-284,57/-138,44), $p = ,3$; VO_2 [ml/min]: 30,16 (4,55/240,41) vs. 12,82 (-57,03/66,02), $p = ,519$; CaO_2 [ml/l]: 32,78 (24,25/45,82) vs. 15,68 (4,91/23,16), $p = ,007$; $avDO_2$ [ml/l]: 76,09 (70,92/82,7) vs. 62,36 (51,65/72,06), $p = ,005$; HZV [l/min]: -2,4 (-3,3/-0,43) vs. -1,5 (-2,17/-1,27), $p = 0,243$. Alle weiteren Unterschiede nicht signifikant.

Diskussion: CCSV bietet insbesondere durch eine signifikante Verbesserung von CaO_2 die Voraussetzung, Sauerstoffangebot und -aufnahme unter Reanimation nachhaltig zu optimieren. Nach wie vor stellen jedoch deutliche Absenkungen des Herzzeitvolumens, wie sie auch in vergleichbaren Studien im Reanimationsverlauf zu beobachten sind, eine entscheidende Limitation dar. Der Fokus zukünftiger Forschungsanstrengungen zur Wiederbelebung sollte daher insbesondere auf einer Verbesserung des HZV unter Reanimation liegen. Im Hinblick auf CCSV sind außerdem weitere Untersuchungen, beispielsweise über den Einsatz bei für längere Zeit unbehandeltem Herzkreislaufstillstand sowie in Kombination mit vorhergehender Reanimation unter alternierender Thoraxkompression und Beatmung im Verhältnis von 30:2, notwendig.

6 ABSTRACT

Introduction: The novel pressure-controlled ventilator mode Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) was invented with the objective of improving perfusion and oxygen supply during CPR. Measurements from a study applying CCSV to a pig model provided the basis for the work in hand. Its aim was to investigate the effects of the novel ventilator mode on oxygen delivery (DO_2), oxygen consumption (VO_2) and related parameters during resuscitation compared to changes with the use of the recommended standard ventilation (Intermittent Positive Pressure Ventilation, IPPV).

Material and methods: After approval by local authorities 44 pigs under continuous anesthesia and analgesia were endotracheally intubated and connected with measuring equipment. Following iatrogenic induction of ventricular fibrillation ($t = 0$ min) animals were randomized either to receive CCSV (T_{insp} 265 ms, P_{insp} 60 mbar, steep ramp) or IPPV (respiratory rate 10/min, V_T 7 ml/kg body weight, P_{max} 45 mbar, I:E 1:1.5). After three minutes of untreated VF ventilation was connected and chest compression was started by LUCAS™. Arterial and venous blood samples were taken and CO was measured at $t = 4$ min, 8 min, 12 min, 16 min, 20 min and 24 min. Heart rhythm analysis and – if indicated – defibrillations were performed at $t = 13$ min, 15 min, 17 min, 19 min, 21 min and 23 min. Animals receiving ROSC were carried into a separate aftercare. Resuscitation was accompanied by drug administrations at $t = 7$ min, 14 min, 18 min, 22 min (epinephrine 1 mg i.v.) and $t = 11$ min (vasopressin 0.8 IU/kg body weight i.v.). With the aid of using the resulted measured values, CaO_2 , DO_2 , DO_{2I} , CvO_2 , avDO_2 , VO_2 , VO_{2I} and O_2ER and were calculated. Changes during resuscitation until $t = 12$ min were calculated starting from baseline values. Statistical analysis was performed by U-test comparing CCSV and IPPV within the total population (TP) and separately within the following subpopulations: A) animals receiving ROSC after one defibrillation (Primary Responder, PR); B) animals receiving ROSC after more than one defibrillation or not receiving ROSC (Primary Non-Responder, PNR). The focus of consideration and discussion was laid on TP and PR.

Subsequently PR and PNR were opposed and investigated with regard to possible characteristics. Results were presented as median ($Q_{0,25}/Q_{0,75}$), $p < 0,05$ was considered to be significant.

Results: ROSC was achieved in 15 animals under CCSV and 20 under IPPV ($p = .065$), average time of occurrence and quantity of PR for each method were identical (CCSV vs. IPPV): ROSC t [min]: 13 (13/15) vs. 13 (13/16.5), $p = .542$; PR for each method: 11 vs. 11, $p = 1$. Within TP the following differential values could be determined (CCSV vs. IPPV): DO_2 [ml/min]: -297.98 (-404.71/-241.56) vs. -211.11 (-324.69/-135.82), $p = .052$; VO_2 [ml/min]: 4.55 (-55.53/46.29) vs. 8.62 (-46.4/82.73), $p = .528$; CaO_2 [ml/l]: 27.02 (14.97/42.57) vs. 14.76 (-10.18/23.87), $p = .019$; CO [l/min]: -2.4 (-3.25/-2.02) vs. -1.58 (-2.73/-1.26), $p = 0.53$. Further differences were not significant. Analysis of PR resulted in the following (CCSV vs. IPPV): DO_2 [ml/min]: -256.44 (-387.47/101.93) vs. -185.28 (-284.57/-138.44), $p = .3$; VO_2 [ml/min]: 30.16 (4.55/240.41) vs. 12.82 (-57.03/66.02), $p = .519$; CaO_2 [ml/l]: 32.78 (24.25/45.82) vs. 15.68 (4.91/23.16), $p = .007$; $avDO_2$ [ml/l]: 76.09 (70.92/82.7) vs. 62.36 (51.65/72.06), $p = .005$; CO [l/min]: -2.4 (-3.3/-0.43) vs. -1.5 (-2.17/-1.27), $p = 0.243$. All others were not significant.

Discussion: By significantly improving CaO_2 , CCSV provides the capability to strongly optimize oxygen delivery and oxygen consumption during resuscitation. However, a lowering of cardiac output over the course of CPR, as it could be observed in comparable studies, still represents a crucial limitation. As a result, future studies regarding cardiopulmonary resuscitation should focus on improvements of cardiac output. With a view to CCSV, further research is needed concerning its utilization during resuscitation following longer-term untreated cardiac arrest and in combination with preceding CPR consisting of alternating chest compression and ventilation at a ratio of 30:2.

7 VERZEICHNISSE

7.1 Literaturverzeichnis

- Andreka P, Frenneaux MP: *Haemodynamics of cardiac arrest and resuscitation*. Curr Opin Crit Care 2006; 12(3): 198–203.
- An M, Canel EP, Jang I, Revel D, Fossum TW, Chung N, Janier MF: *Development and evaluation of a new apparatus for continuous perfusion of isolated perfused pig heart*. J. Vet. Sci. 2002; 3(3): 219–232.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD: *Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe*. Resuscitation 2005; 67(1): 75–80.
- Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, Mahoney BD, Swor RA, Domeier RM, Olinger ML, Holcomb RG, Tupper DE, Yannopoulos D, Lurie KG: *Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial*. Lancet 2011; 377(9762): 301–311.
- Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD, Brown SP, Leroux BG, Pepe PE, Kudenchuk PJ, Christenson J, Daya MR, Dorian P, Callaway CW, Idris AH, Andrusiek D, Stephens SW, Hostler D, Davis DP, Dunford JV, Pirralo RG, Stiell IG, Clement CM, Craig A, van Ottingham L, Schmidt TA, Wang HE, Weisfeldt ML, Ornato JP, Sopko G: *A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest*. N Engl J Med 2011; 365(9): 798–806.
- Babbs CF, Tacker WA, Paris RL, Murphy RJ, Davis RW: *CPR with simultaneous compression and ventilation at high airway pressure in 4 animal models*. Crit. Care Med. 1982; 10(8): 501–504.
- Badaki-Makun O, Nadel F, Donoghue A, McBride M, Niles D, Seacrist T, Maltese M, Zhang X, Paridon S, Nadkarni VM: *Chest compression quality over time in pediatric resuscitations*. Pediatrics 2013; 131(3): 797–804.
- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW: *Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies*. Resuscitation 2010; 81(11): 1479–1487.
- Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich JW, Porter ME, Ewy GA: *Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest*. Circulation 2001; 104(20): 2465–2470.
- Botero M, Kirby D, Lobato EB, Staples ED, Gravenstein N: *Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18(5): 563–572.
- Brenner BE, Van DC, Cheng D, Lazar EJ: *Determinants of reluctance to perform CPR among residents and applicants: the impact of experience on helping behavior*. Resuscitation 1997; 35(3): 203–211.

- Brooks SC, Lam KK, Morrison LJ: *Out-of-hospital cardiac arrests occurring in southern Ontario health care clinics: bystander cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillator use*. Can Fam Physician 2010; 56(6): 213–218.
- Carretero MJ, Fontanals J, Agustí M, Arguis MJ, Martínez-Ocón J, Ruiz A, Rios J: *Monitoring in resuscitation: comparison of cardiac output measurement between pulmonary artery catheter and NICO*. Resuscitation 2010; 81(4): 404–409.
- Chalkias A, Xanthos T: *Timing positive-pressure ventilation during chest compression: the key to improving the thoracic pump?* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2015; 4(1): 24–27.
- Chandra N, Rudikoff M, Weisfeldt ML: *Simultaneous chest compression and ventilation at high airway pressure during cardiopulmonary resuscitation*. Lancet 1980; 1(8161): 175–178.
- Chi C, Tsou J, Su F: *Effects of compression-to-ventilation ratio on compression force and rescuer fatigue during cardiopulmonary resuscitation*. Am J Emerg Med 2010; 28(9): 1016–1023.
- Chinchoy E, Soule CL, Houlton AJ, Gallagher WJ, Hjelle MA, Laske TG, Morissette J, Iaizzo PA: *Isolated four-chamber working swine heart model*. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70(5): 1607–1614.
- Cohen TJ, Tucker KJ, Lurie KG, Redberg RF, Dutton JP, Dwyer KA, Schwab TM, Chin MC, Gelb AM, Scheinman MM: *Active compression-decompression. A new method of cardiopulmonary resuscitation*. Cardiopulmonary Resuscitation Working Group. JAMA 1992; 267(21): 2916–2923.
- Criley JM, Blaufuss AH, Kissel GL: *Cough-induced cardiac compression. Self-administered form of cardiopulmonary resuscitation*. JAMA 1976; 236(11): 1246–1250.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support*. Resuscitation 2010; 81(10): 1305–1352.
- Dersch W, Wallot P, Hahn O, Sauerbrei C, Jerrentrup A, Neuhaus C, Palm U, Wulf H, Kill C: *Resuscitation and mechanical ventilation with Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV) or Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV): Influence on gas exchange and return of spontaneous circulation in a pig model*. Resuscitation 2012; 83, Supplement 1: 3.
- Dietz F, Neuhaus C, Dersch W, Wallot P, Hahn O, Schwarz S, Mahling R, Wulf H, Kill C: *Chest compression synchronized ventilation during CPR: Technical solution and flow-volume curves of a novel ventilator mode*. Resuscitation 2011; 82, Supplement 1: 13.
- Ditchey RV, Goto Y, Lindenfeld J: *Myocardial oxygen requirements during experimental cardiopulmonary resuscitation*. Cardiovasc Res 1992; 26(8): 791–797.
- Dowie R, Campbell H, Donohoe R, Clarke P: *'Event tree' analysis of out-of-hospital cardiac arrest data: confirming the importance of bystander CPR*. Resuscitation 2003; 56(2): 173–181.
- du Prel JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M: *Auswahl statistischer Testverfahren – Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(19): 343–348.
- Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, Merchant RM, Hoek TLV, Steen PA, Becker LB: *Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest*. Resuscitation 2006; 71(2): 137–145.
- Ellinger K, Osswald P, Genzwürker H: *Kursbuch Notfallmedizin: orientiert am bundeseinheitlichen Curriculum Zusatzbezeichnung Notfallmedizin; mit 115 Tabellen*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007.

- Gräsner J, Herlitz J, Koster R, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L: *Quality management in resuscitation – Towards a European Cardiac Arrest Registry (EuReCa)*. Resuscitation 2011; 82(8): 989–994.
- Gräsner J, Wnent J, Seewald S, Neukamm J, Fischer M: *Erste Hilfe und Traumamanagement - Ergebnisse aus dem Deutschen Reanimationsregister*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2012; 47(11-12): 724–732.
- Guerci AD, Thomas K, Hess D, Halperin HR, Tsitlik JE, Wurmb E, Eitel D: *Correlation of transconjunctival PO₂ with cerebral oxygen delivery during cardiopulmonary resuscitation in dogs*. Crit Care Med 1988; 16(6): 612–614.
- Guo Z, Li C, Yin W, Hou X, Gu W, Zhang D: *Comparison of shock-first strategy and cardiopulmonary resuscitation-first strategy in a porcine model of prolonged cardiac arrest*. Resuscitation 2013; 84(2): 233–238.
- Halperin HR, Lee K, Zviman M, Illindala U, Lardo A, Kolandaivelu A, Paradis NA: *Outcomes from low versus high-flow cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest*. Am J Emerg Med 2010; 28(2): 195–202.
- Heck M, Fresenius M, Busch C: *Klinikmanual Anästhesie*, 2. Aufl. Springer, Berlin, 2015.
- Hevesi ZG, Thrush DN, Downs JB, Smith RA: *Cardiopulmonary resuscitation: effect of CPAP on gas exchange during chest compressions*. Anesthesiology 1999; 90(4): 1078–1083.
- Hew P, Brenner B, Kaufman J: *Reluctance of paramedics and emergency medical technicians to perform mouth-to-mouth resuscitation*. J Emerg Med 1997; 15(3): 279–284.
- Hoeft A, Metzler H, Pasch T (Hrsg.): *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer, Berlin, 2008.
- Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CV: *Spiroergometrie: Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken*, 1. Aufl. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Stuttgart, 2006.
- Huffmyer JL, Groves DS, Scalzo DC, DeSouza DG, Littlewood KE, Thiele RH, Nemergut EC: *The effect of the intrathoracic pressure regulator on hemodynamics and cardiac output*. Shock 2011; 35(2): 114–116.
- Hughes HC: *Swine in cardiovascular research*. Lab. Anim. Sci. 1986; 36(4): 348–350.
- Hwang SO, Lee KH, Cho JH, Yoon J, Choe KH: *Changes of aortic dimensions as evidence of cardiac pump mechanism during cardiopulmonary resuscitation in humans*. Resuscitation 2001; 50(1): 87–93.
- Johnston TC, Clark MJ, Dingle GA, FitzGerald G: *Factors influencing Queenslanders' willingness to perform bystander cardiopulmonary resuscitation*. Resuscitation 2003; 56(1): 67–75.
- Kill C, Dersch W, Hahn O, Neuhaus C, Dietz F, Mahling R, Schwarz S, Wulf H, Wallot P: *Chest compression synchronized ventilation during CPR: Influence of a novel ventilator mode on gas exchange in a pig model*. Resuscitation 2011; 82, Supplement 1: 15.
- Kill C, Galbas M, Neuhaus C, Hahn O, Wallot P, Kesper K, Wulf H, Dersch W: *Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model*. PLoS One 2015; 10(5): e0127759.
- Kill C, Hahn O, Dietz F, Neuhaus C, Schwarz S, Mahling R, Wallot P, Jerrentrup A, Steinfeldt T, Wulf H, Dersch W: *Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation With Intermittent Positive-Pressure Ventilation, Bilevel Ventilation, or Chest Compression Synchronized Ventilation in a Pig Model*. Crit. Care Med. 2014; 42(2): e89–e95.

- Kill C, Torossian A, Freisburger C, Dworok S, Massmann M, Nohl T, Henning R, Wallot P, Gockel A, Steinfeldt T, Graf J, Eberhart L, Wulf H: *Basic life support with four different compression/ventilation ratios in a pig model: the need for ventilation*. Resuscitation 2009; 80(9): 1060–1065.
- Kill C, Wallot P, Hahn O, Neuhaus C, Dietz F, Schwarz S, Mahling R, Wulf H, Dersch W: *Chest compression synchronized ventilation during CPR: influence on haemodynamics in a pig model*. Resuscitation 2011; 82, Supplement 1: 15.
- Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, Gazmuri RJ, Travers AH, Rea T: *Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation 2015; 132(18 Suppl 2): 414–435.
- Kleinsasser A, Lindner KH, Schaefer A, Loeckinger A: *Decompression-triggered positive-pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation improves pulmonary gas exchange and oxygen uptake*. Circulation 2002; 106(3): 373–378.
- Komatsu T, Kinoshita K, Sakurai A, Moriya T, Yamaguchi J, Sugita A, Kogawa R, Tanjoh K: *Shorter time until return of spontaneous circulation is the only independent factor for a good neurological outcome in patients with postcardiac arrest syndrome*. Emerg Med J 2013.
- Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castrén M, Granja C, Handley AJ, Monsieurs KG, Perkins GD, Raffay V, Sandroni C: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators*. Resuscitation 2010; 81(10): 1277–1292.
- Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG: *Closed-chest cardiac massage*. JAMA 1960; 173: 1064–1067.
- Lange S, Bender R: *Median oder Mittelwert?* Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: e1–2.
- Lim HS, Subbiah RN, Leong-Sit P, Gula LJ, Skanes AC, Yee R, Klein GJ, Krahn AD: *How to diagnose the cause of sudden cardiac arrest*. Cardiol J 2011; 18(2): 210–216.
- Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW: *Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation 2015; 132(18 Suppl 2): 444–464.
- Maas F: *Die Methode der Wiederbelebung bei Herztod nach Chloroformeinathmung*. Berlin Klin Wochenschr 1892(29): 265–268.
- Mader TJ, Kellogg AR, Smith J, Hynds-Decoteau R, Gaudet C, Caron J, Murphy B, Paquette A, Sherman LD: *A blinded, randomized controlled evaluation of an impedance threshold device during cardiopulmonary resuscitation in swine*. Resuscitation 2008; 77(3): 387–394.
- Maier GW, Tyson GS, Olsen CO, Kernstein KH, Davis JW, Conn EH, SABISTON DC, Rankin JS: *The physiology of external cardiac massage: high-impulse cardiopulmonary resuscitation*. Circulation 1984; 70(1): 86–101.
- Ma MH, Hwang JJ, Lai LP, Wang SM, Huang GT, Shyu KG, Ko YL, Lin JL, Chen WJ, Hsu KL: *Transesophageal echocardiographic assessment of mitral valve position and pulmonary venous flow during cardiopulmonary resuscitation in humans*. Circulation 1995; 92(4): 854–861.
- McDonald CH, Heggie J, Jones CM, Thorne CJ, Hulme J: *Rescuer fatigue under the 2010 ERC guidelines, and its effect on cardiopulmonary resuscitation (CPR) performance*. Emerg Med J 2012.

- Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, Drezner J: *Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review*. Circulation 2012; 126(11): 1363–1372.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlář A, Wyllie J, Zideman DA; ERC Guidelines 2015 Writing Group: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary*. Resuscitation. 2015; 95: 1-80.
- Morici N, Luca G de, Lucenteforte E, Chatenoud L, Fontana G, La Vecchia C, Sesana G: *Emergency Medical System response to out-of-hospital cardiac arrest in Milan, Italy*. European Journal of Emergency Medicine 2010; 17(4): 234–236.
- Mosteller RD: *Simplified calculation of body-surface area*. N Engl J Med 1987; 317(17): 1098.
- Neukamm J, Grasner J, Schewe J, Breil M, Bahr J, Heister U, Wnent J, Bohn A, Heller G, Strickmann B, Fischer H, Kill C, Messelken M, Bein B, Lukas R, Meybohm P, Scholz J, Fischer M: *The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry*. Crit Care 2011; 15(6): 282.
- Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S, Thomas J, Lewis RJ: *Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model*. Crit. Care Med. 2007; 35(5): 1356–1361.
- Oczenski W: *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*, 9. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2012.
- Ortlepp JR, Walz R, Rohrberg M, Buerke M, Ortlepp-Walz: *Internistische Akut-, Notfall- und Intensivmedizin: Das ICU-Survival-Book ; mit 113 Tabellen und 14 Algorithmen*. Schattauer, Stuttgart, 2012.
- Panchal AR, Bobrow BJ, Spaite DW, Berg RA, Stolz U, Vadeboncoeur TF, Sanders AB, Kern KB, Ewy GA: *Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation performed by lay rescuers for adult out-of-hospital cardiac arrest due to non-cardiac aetiologies*. Resuscitation 2013; 84(4): 435–439.
- Peeters Y, Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, De Raes M, Malbrain ML: *Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1 – Calibrated techniques*. Anaesthesiol Intensive Ther 2015; 47(5): 487–500.
- Perkins GD, Brace SJ, Smythe M, Ong G, Gates S: *Out-of-hospital cardiac arrest: recent advances in resuscitation and effects on outcome*. Heart 2012; 98(7): 529–535.
- Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Gräsner JT, Wenzel V, Ristagno G, Soar J; Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation*. Resuscitation 2015; 95: 81–99.
- Pirracchio R, Payen D, Plaisance P: *The impedance threshold valve for adult cardiopulmonary resuscitation: a review of the literature*. Curr Opin Crit Care 2007; 13(3): 280–286.
- Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, Martin D, Gueugniaud P, Petit J, Payen D: *Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest*. Resuscitation 2004; 61(3): 265–271.

- Porter TR, Ornato JP, Guard CS, Roy VG, Burns CA, Nixon JV: *Transesophageal echocardiography to assess mitral valve function and flow during cardiopulmonary resuscitation*. Am. J. Cardiol. 1992; 70(11): 1056–1060.
- Redberg RF, Tucker KJ, Cohen TJ, Dutton JP, Callahan ML, Schiller NB: *Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study*. Circulation 1993; 88(2): 534–542.
- Roewer N, Thiel H: *Taschenatlas Anästhesie*, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2013.
- Rudikoff MT, Maughan WL, Effron M, Freund P, Weisfeldt ML: *Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation*. Circulation 1980; 61(2): 345–352.
- Saner H, Morger C, Eser P, Planta M von: *Dual dispatch early defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest in a mixed urban-rural population*. Resuscitation 2013.
- Sasson C, Magid DJ, Chan P, Root ED, McNally BF, Kellermann AL, Haukoos JS: *Association of neighborhood characteristics with bystander-initiated CPR*. N Engl J Med 2012; 367(17): 1607–1615.
- Sasson C, Meischke H, Abella BS, Berg RA, Bobrow BJ, Chan PS, Root ED, Heisler M, Levy JH, Link M, Masoudi F, Ong M, Sayre MR, Rumsfeld JS, Rea TD: *Increasing cardiopulmonary resuscitation provision in communities with low bystander cardiopulmonary resuscitation rates: a science advisory from the American Heart Association for healthcare providers, policymakers, public health departments, and community leaders*. Circulation 2013; 127(12): 1342–1350.
- Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL: *Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3(1): 63–81.
- Schleien CL, Dean JM, Koehler RC, Michael JR, Chantarojanasiri T, Traystman R, Rogers MC: *Effect of epinephrine on cerebral and myocardial perfusion in an infant animal preparation of cardiopulmonary resuscitation*. Circulation 1986; 73(4): 809–817.
- Schmid C, Philipp A: *Leitfaden extrakorporale Zirkulation*. Springer, Heidelberg, 2011.
- Schwuchow J, Greim CA: *MEMORIX AINS – Intensivmedizinische Methoden*, Thieme, Stuttgart, 2006.
- Segal N, Parquette B, Ziehr J, Yannopoulos D, Lindstrom D: *Intrathoracic pressure regulation during cardiopulmonary resuscitation: A feasibility case-series*. Resuscitation 2013; 84(4): 450–453.
- Sirbaugh PE, Pepe PE, Shook JE, Kimball KT, Goldman MJ, Ward MA, Mann DM: *A prospective, population-based study of the demographics, epidemiology, management, and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest*. Ann Emerg Med 1999; 33(2): 174–184.
- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support*. Resuscitation 2015; 95:100–147.
- Souchtchenko SS, Benner JP, Allen JL, Brady WJ: *A Review of Chest Compression Interruptions During Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Strategies for the Future*. The Journal of Emergency Medicine 2013.
- Sprung CL (Hrsg.): *Pulmonalarterienkatheter*. Methodik und klinische Anwendung, 2. Aufl. Springer, Berlin, 1999.

- Statistisches Bundesamt: *Todesursachen*: Sterbefälle insgesamt 2011 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html> (05.07.2013).
- Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, Sjöberg T: *Evaluation of LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation*. Resuscitation 2002; 55(3): 285–299.
- Striebel HW: *Operative Intensivmedizin – Sicherheit in der klinischen Praxis*, 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2015.
- Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, Berg MD, Chameides L, O'Connor RE, Swor RA: *Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation 2010; 122(18 Suppl 3): 676–684.
- Vaillancourt C, Midzic I, Taljaard M, Chisamore B: *Performer fatigue and CPR quality comparing 30:2 to 15:2 compression to ventilation ratios in older bystanders: A randomized crossover trial*. Resuscitation 2011; 82(1): 51–56.
- Voorhees WD, Babbs CF, Tacker WA: *Regional blood flow during cardiopulmonary resuscitation in dogs*. Crit Care Med 1980; 8(3): 134–136.
- Wang HE, Mann NC, Jacobson KE, Ms MD, Mears G, Smyrski K, Yealy DM: *National characteristics of emergency medical services responses in the United States*. Prehosp Emerg Care 2013; 17(1): 8–14.
- Wang S, Li C, Ji X, Yang L, Su Z, Wu J: *Effect of continuous compressions and 30:2 cardiopulmonary resuscitation on global ventilation/perfusion values during resuscitation in a porcine model*. Crit Care Med 2010; 38(10): 2024–2030.
- Oczenski W: *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*, 9. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2012.
- Wilhelm W: *Praxis der Intensivmedizin*, 2. Aufl. Springer, Berlin, 2013.
- Weisfeldt ML, Chandra N: *Physiology of cardiopulmonary resuscitation*. Annu. Rev. Med. 1981; 32: 435–442.
- Wu JY, Li CS, Liu ZX, Wu CJ, Zhang GC: *A comparison of 2 types of chest compressions in a porcine model of cardiac arrest*. Am J Emerg Med 2009; 27(7): 823–829.
- Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, Aufderheide TP, Lurie KG: *No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest*. Crit. Care Med. 2010; 38(1): 254–260.
- Yeh ST, Cawley RJ, Aune SE, Angelos MG: *Oxygen requirement during cardiopulmonary resuscitation (CPR) to effect return of spontaneous circulation*. Resuscitation 2009; 80(8): 951–955.
- Zerkowski H, Baumann G: *Herz-Akut-Medizin*, 2. Aufl. Steinkopff, Darmstadt, 2006.
- Zimmermann DW: *A Note on the Influence of Outliers on Parametric and Nonparametric Tests*. J Gen Psychol 1994; 121(4): 391–401.
- Zimmermann S, Flachskampf FA, Schneider R, Dechant K, Alff A, Klinghammer L, Rittger H, Achenbach S: *Mild Therapeutic Hypothermia After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction: Long-term Results in Clinical Practice*. Clin Cardiol 2013.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kardiopulmonale Reanimation; <i>oben</i> : Herzpumpentheorie, <i>unten</i> : Thoraxpumpentheorie [aus: Krismer AC et al.: <i>Kardiopulmonale Reanimation</i> . In: Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg.): <i>Die Intensivmedizin</i> , 9. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004. © Springer-Verlag 2004. Mit Genehmigung von Springer Nature.].	14
Abbildung 2:	Überlebenskette [aus: Perkins GD et al.: <i>Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Kapitel 2 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council</i> . Notfall Rettungsmed 2015; 18: 748–769. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].	15
Abbildung 3:	Ablauf des Basic Life Support [aus: Perkins GD et al.: <i>Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Kapitel 2 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council</i> . Notfall Rettungsmed 2015; 18: 748–769. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].	17
Abbildung 4:	Algorithmus zum Advanced Life Support (ALS) [aus: Soar J et al.: <i>Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“). Kapitel 3 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council</i> . Notfall Rettungsmed 2015; 18: 770–832. © European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Mit Genehmigung von Springer.].	21
Abbildung 5:	Zeitlicher Ablauf der CCSV mit Druckverlauf der kompressionssynchronen Beatmung während der Kompressions- und Dekompressionsphasen. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewählte Inspirationszeit (T_{insp}) von 265 ms ist Form der Kurve mit der Beschriftung „CCSV _B “ dargestellt. [aus: Kill C et al.: <i>Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model</i> . PLoS One 2015; 10(5): e0127759.].	30
Abbildung 6:	Lund University Cardiac Assist System (LUCAS™) [aus: Fischer M et al.: <i>Mechanische Reanimationsgeräte</i> . Notfall Rettungsmed 2010; 13: 189–196. © Springer-Verlag 2010. Mit Genehmigung von Springer.].	35
Abbildung 7:	Zusammenfassung des Auftretens von ROSC in den beiden Studiengruppen über den gesamten Studienverlauf.	47
Abbildung 8:	Verteilung von Primary Respondern und Primary Non-Respondern in den beiden Studiengruppen.	48
Abbildung 9:	Verteilung der Absolutwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12 \text{ min}$ ($p = 0,003$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	51

Abbildung 10:	Verteilung der Differenzwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2_{\text{Diff}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,019$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	51
Abbildung 11:	Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Gesamtpopulation ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,046$) – dargestellt als Boxplots.	52
Abbildung 12:	Verteilung der Absolutwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,01$) – dargestellt als Boxplots.	55
Abbildung 13:	Verteilung der Differenzwerte des arteriellen Sauerstoffgehaltes ($\text{CaO}_2_{\text{Diff}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,007$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	55
Abbildung 14:	Verteilung der Differenzwerte der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($\text{avDO}_2_{\text{Diff}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,005$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	56
Abbildung 15:	Verteilung der Differenzwerte der Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2_{\text{Diff}}$) in den beiden Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Primary Non-Responder ($n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,043$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	59
Abbildung 16:	Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,001$) – dargestellt als Boxplots.	62
Abbildung 17:	Verteilung der Differenzwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2_{\text{Diff}}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,026$) – dargestellt als Boxplots.	63
Abbildung 18:	Verteilung der Absolutwerte der Sauerstoffextraktionsrate ($\text{O}_2\text{ER}_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,001$) – dargestellt als Boxplots.	63
Abbildung 19:	Verteilung der Absolutwerte des Sauerstoffangebotsindex ($\text{DO}_2\text{I}_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,036$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer, * bezeichnet Extremausreißer).	64
Abbildung 20:	Verteilung der Absolutwerte des Sauerstoffangebotsindex ($\text{DO}_2\text{I}_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,043$) – dargestellt als Boxplots.	67
Abbildung 21:	Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,028$) – dargestellt als Boxplots.	67

Abbildung 22:	Verteilung der Absolutwerte des Herzzeitvolumens (HZV_{Abso}) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,029$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer, * bezeichnet Extremausreißer).	68
Abbildung 23:	Vergleich der Verteilung der Absolutwerte der Sauerstoffextraktionsrate ($\text{O}_2\text{ER}_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,003$) – dargestellt als Boxplots.	71
Abbildung 24:	Vergleich der Verteilung der Differenzwerte der Sauerstoffextraktionsrate ($\text{O}_2\text{ER}_{\text{Diff}}$) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,028$) – dargestellt als Boxplots (° bezeichnet Ausreißer).	71
Abbildung 25:	Vergleich der Verteilung der Absolutwerte des venösen Sauerstoffgehaltes ($\text{CvO}_2_{\text{Abso}}$) in den beiden Subpopulationen innerhalb der Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min ($p = 0,001$) – dargestellt als Boxplots.	72

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakteristika der Interventionen	31
Tabelle 2:	Untersuchungsablauf	39
Tabelle 3:	Ablauf der ROSC-Nachbetreuung	40
Tabelle 4:	Studienpopulation und Rahmenbedingungen	46
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Return of Spontaneous Circulation (ROSC)	47
Tabelle 6:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die Gesamtpopulation ($n = 44$) – aufgeteilt nach Beatmungsform	49
Tabelle 7:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die Subpopulation der Primary Responder ($n = 22$) – aufgeteilt nach Beatmungsform	53
Tabelle 8:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die Subpopulation der Primary Non-Responder ($n = 22$) – aufgeteilt nach Beatmungsform	57
Tabelle 9:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min unabhängig vom Beatmungsverfahren ($n = 44$) – aufgeteilt nach Subpopulation	60
Tabelle 10:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die Interventionsgruppe (CCSV, $n = 22$) – aufgeteilt nach Subpopulation	65
Tabelle 11:	Vergleich der Absolut- und Differenzwerte über den Reanimationsverlauf bis zum Zeitpunkt $t = 12$ min für die Kontrollgruppe (IPPV, $n = 22$) – aufgeteilt nach Subpopulation	69

8 ANHANG

8.1 Tabellarischer Lebenslauf

– für die elektronische Publikation entfernt –

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in

Göttingen

Burckhardt	Rehling	Seibt
Chenot	Reuss	Stumpner
Doenecke	Richter	Thumm
Himmel	Rickmann	Viebahn
Katschinski	Schild	von Steinbüchel
Kochen	Schu	Wilting
Männer	Schultz	Wouters

Giessen

Acker	Engenhart-Cabillic	Katz
Akintürk	Ewald	Klußmann
Alt	Gallhofer	Kohl
Alzen	Gieler	Kreuder
Axt-Fliedner	Gizewski	Krombach
Bauer	Goerlach	Kruse
Bein	Gräf	Lange
Böning	Grimminger	Langheinrich
Bretzel	Günther	Leweke
Brosig	Hamm	Linn
Chakraborty	Heiß	Lohmeyer
Dettmeyer	Henrich	Lorenz
Dinser	Hörbelt	Matejec
Domann	Ishaque	Menges
Eikmann	Jung	Müller

Müller-Ladner	Sachs	Tinneberg
Münstedt	Schäfer	Uhl
Nef	Schneider	Wagenlehner
Neubauer	Schnettler	Walmrath
Padberg	Schranz	Weidner
Reiter	Schuppe	Weigand
Reuter	Schwandner	Weimer
Rickert	Seeger	Wittekindt
Riße	Sibelius	Wudy
Roeb	Stracke	Ziebuhr
Rummel	Szalay	Zimmer
	Tanislav	

8.3 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Clemens Kill, danke ich für die freundliche und unkomplizierte Überlassung des Promotionsthemas, die Freiheiten bei der Gestaltung der vorliegenden Arbeit sowie die konstruktiven Korrekturen. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf stellvertretend für alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, die bei der Konzeption und Durchführung des Forschungsprojektes mitgewirkt und die vorliegende Arbeit dadurch überhaupt erst ermöglicht haben.

Herrn Dr. med. Wolfgang Dersch danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Konzeption dieser Arbeit, die freie Hand bei deren Erstellung, den gemeinsamen konstruktiven Austausch sowie die hilfreiche Überlassung notwendiger Quellen.

Ein unermesslicher Dank gilt meinen Eltern, da sie es waren, die mir dieses Studium und den Weg dorthin überhaupt erst ermöglicht haben und ohne deren Weitblick und Geduld vieles in meinem Leben nicht möglich gewesen wäre.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Frau Lara, die mich bei diesem Projekt – wie auch über die gesamte Zeit des Medizinstudiums hinweg – zu jeder Zeit von ganzem Herzen unterstützt hat und immer an meiner Seite war. Ohne sie stünde ich nicht dort, wo ich heute bin, und meine Welt wäre eine deutlich kleinere.